UNIVERSITÉ DE PARIS VAL-DE-MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Année 1973 - N°

14

THÈSE

pour le
Doctorat en Médecine
(diplôme d'État)

par

M. Philippe LEROY

Né le 18.11.47 à PARIS 18e

Présentée et soutenue publiquement le :

ÉTUDE CRITIQUE DES DIFFÉRENTES THÉRAPEUTIQUES DE LA MALADIE DE CROHN

Président : Monsieur le Pr J.P. BADER

UNIVERSITÉ DE PARIS VAL-DE-MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Année 1973 - N°

THÈSE

pour le
Doctorat en Médecine
(diplôme d'État)

par

M. Philippe LEROY

Né le 18.11.47 à PARIS 18e

Présentée et soutenue publiquement le :

ÉTUDE CRITIQUE DES DIFFÉRENTES THÉRAPEUTIQUES DE LA MALADIE DE CROHN

Président : Monsieur le Pr J. P. BADER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Robert MALLET.

VU
Le Doyen de la Faculté de Médecine
de CRETEIL

VU
Le Président de Thèse

M. RAPIN :

S E R M E N T

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

A Monsieur le Professeur J.P. BADER,

Nous le remercions de son enseignement et du grand honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur F. MIGNON,

qui a bien voulu nous guider et
nous prodiguer ses conseils
avertis pour la préparation de
cette thèse.

A Monsieur le Docteur J. Mombet,

qui nous a permis de puiser
dans ses archives.
Qu'il en soit ici remercié.

A ma femme

A mes parents et mes frères

A tous les miens

A mes amis

qu'ils soient remerciés
de la confiance et du
soutien qu'ils ont su
m'accorder.

UNIVERSITE DE PARIS - VAL DE MARNE

Président : Monsieur le Professeur BEAUMONT

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Doyen : Monsieur le Professeur RAPIN

Accesseurs : Monsieur le Professeur DUVAL
Monsieur le Professeur Agrégé FERRANE

PROFESSEURS TITULAIRES et A TITRE PERSONNEL

ANATOMIE - PATHOLOGIE	Pr. GOUYGOU
BIOCHIMIE	Pr. GONNARD
CARDIOLOGIE	Pr. HATT
CHIRURGIE GENERALE	Pr. GERMAIN
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Pr. DEBEYRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	Pr. GALEY
MEDECINE INTERNE ET HEMATOLOGIE	Pr. DREYFUS

MEDECINE INTERNE	Pr. BEAUMONT
MEDECINE INTERNE	Pr. HAZARD
NEUROLOGIE	Pr. BARBIZET
PNEUMOLOGIE	Pr. CHRETIEN
REANIMATION MEDICALE	Pr. RAPIN
RHUMATOLOGIE	Pr. VILLIAUMEY
UROLOGIE	Pr. AUVERT

PROFESSEURS SANS CHAIRES ET PROFESSEURS ASSOCIES

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE	Pr. DUVAL
BIOCHIMIE	Pr. ROSA
DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE	Pr. TOURAINE
HEPATO - GASTRO - ENTEROLOGIE	Pr. BADER
HISTOLOGIE	Pr. CHEVREAU
NEPHROLOGIE	Pr. LAGRUE
PEDIATRIE	Pr. LEPERCQ
PHYSIOLOGIE	Pr LAURENT

PSYCHIATRIE	Pr. BOURGUIGNON
RADIOLOGIE THERAPEUTIQUE	Pr. PIERQUIN

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ANATOMIE	Pr. Ag. KENESI
ANATOMIE - PATHOLOGIE	Pr. Ag. PINAUDEAU
ANESTHESIOLOGIE	Pr. Ag. HUGUENARD
BIOCHIMIE	Pr. Ag. BOIGNE
BIOPHYSIQUE	Pr. Ag. GALLE Pr. Ag. HERSZBERG Pr. Ag. MORETTI
CARDIOLOGIE	Pr. Ag. ACAR Pr. Ag. VERNANT
CHIRURGIE GENERALE	Pr. Ag. JULIEN Pr. Ag. LUTASTE Pr. Ag. MEILLIERE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Pr. Ag. BOMBART
CHIRURGIE PLASTIQUE	Pr. Ag. GRELLET

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	Pr. Ag. CACHERA
GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE	Pr. Ag. GAUTRAY
HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Pr. Ag. SULTAN
HEPATO - GASTRO - ENTEROLOGIE	Pr. Ag. BERTHELOT Pr. Ag. FOUET Pr. Ag. LE PARCO Pr. Ag. LE QUINTREC Pr. Ag. CATTAN
HISTOLOGIE	Pr. Ag. POIRIER
MALADIES INFECTIEUSES	Pr. Ag. LAFAIX
MEDECINE INTERNE	Pr. Ag. CACHIN Pr. Ag. PORTOS Pr. Ag. JACOTOT
MEDECINE INTERNE ET HEMATOLOGIE	Pr. Ag. ROCHANT
NEPHROLOGIE	Pr. Ag. WEIL
NEUROLOGIE	Pr. Ag. DEGOS Pr. Ag. CATHALA
NEURO - CHIRURGIE	Pr. Ag. CARON Pr. Ag. HURTH
NEURO - RADIOLOGIE	Pr. Ag. DEBRUN

OPHTALMOLOGIE	Pr. Ag. COSCAS
PARASITOLOGIE	Pr. Ag. HOUIN
PATHOLOGIE COMPAREE	Pr. Ag. FRIEDMANN
PEDIATRIE	Pr. Ag. BARBET
PHARMACOLOGIE	Pr. Ag. TILLEMENT
PHYSIOLOGIE	Pr. Ag. SEROUSSI
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC	Pr. Ag. FERRANE Pr. Ag. VALETTE

HISTORIQUE

Le premier cas de maladie de CROHN aurait été décrit selon Von Patter par MORGAGNI vers 1769. Selon d'autres auteurs cette primeur reviendrait à COOMBE et SAUNDERS qui rapportèrent en 1806 devant le Royal College of Physicians in London un cas singulier de sténose et d'épaississement de l'iléon. Cependant, l'identité pathologique précise de ces deux cas ne peut être établie. Des références à des granulomes inflammatoires non spécifiques commencent à apparaître dans la littérature au début de ce siècle. Deux des rapports les mieux connus furent ceux de WILENSKY et MOSCHCOWITZ dans les années 1920.

En 1932, CROHN, GINSBURG et OPPENHEIMER distinguent de ce groupe confus des granulomes intestinaux bénins non spécifiques quatorze cas présentant une inflammation nécrotique et cicatricielle de l'iléon terminal. Ils utilisèrent alors le terme d'iléite régionale (Ileitis regionalis) pour désigner cette entité pathologique et clinique dont la description princeps a étonnamment résisté à l'épreuve du temps.
Peu de temps après l'article original de CROHN, il apparut que les mêmes traits caractéristiques cliniques et pathologiques de l'iléite régionale terminale chronique se retrouvaient dans d'autres segments de l'intestin grêle et du colon. En 1933 HARRIS rapporte un cas de lésion de la partie proximale de l'iléon et du jéjunum. L'année suivante, BROWN, BERGEN et WEBER décrivent trois cas atteignant l'iléon et proposent le terme de "regionalis enteritis" qui leur semble plus approprié à la multilocalisation sur le grêle des lésions.
COLLINS confirme les observations de MOSCHCOWITZ et WILENSKY en 1923 avec la première description clinique et pathologique d'une iléo-colite. Cependant, c'est COLP en 1934 qui rattache ce sous-groupe des iléo-colites à l'entérite régionale.
De nombreuses observations sont par la suite rapportées touchant à presque toutes les parties du tractus digestif LOCKART-MUMMERY et MORSON pour le

colon isolé ; Barbour et Stokes pour le duodénum, Anderson pour l'estomac. Ainsi, le terme de "Regional Enteritis" ou maladie de Crohn est maintenant universellement adopté pour désigner la variété non spécifique de l'inflammation ulcéreuse nécrotique, granulomateuse, sténosante, cicatricielle si bien décrite par Crohn sans s'occuper du lieu de ces lésions sur le tractus digestif.

CLINIQUE

La maladie de Crohn est une maladie qui touche :

- surtout l'adulte jeune (31 % entre 20 et 30 ans)
- l'enfant et l'adolescent (18 % entre 10 et 20 ans)
- le jeune enfant assez souvent (10 % avant 10 ans)
- rare après 40 ans, exceptionnelle après 60 ans.

Le sexe masculin semble légèrement plus atteint (59 % pour 42 % de femmes). Le diagnostic en est rarement fait lors des premières manifestations qui peuvent se faire selon un mode aigu ou subaigu, l'évolution étant souvent faite de guérisons spontanées et de récidives parfois d'une seule tenue.

Nous étudierons d'abord la forme d'iléite terminale qui a servi de modèle de description pour Crohn et Oppenheimer en 1932.
Le début en est marqué par un ensemble de symptômes associant :

- une douleur de la fosse iliaque droite,
- une diarrhée,
- une altération de l'état général.

LA DOULEUR

Son siège est sous et para-ombilical droit ; son horaire est souvent précis, avec une recrudescence ou une apparition aux environs de la 5ème heure postprandiale ; son intensité est variable, allant de la simple gêne à la douleur aigüe de vives coliques. Souvent un début de syndrome de König peut être mis en évidence : accroissement de la douleur par vagues, ballonements intermittents localisés, suivis de bruit de filtration. Ces douleurs sont parfois accompagnées de nausées et de vomissements. Simulant une appendicite, nombre de ces malades subissent une intervention chirurgicale au cours de laquelle le diagnostic de maladie de Crohn est posé.

LA DIARRHEE

C'est un signe classique et fréquent, parfois accompagné de sang et de glaires mélangés aux selles, apparaissant 3 à 5 heures après les repas. Elle peut manquer et être remplacée par de la constipation (50 % des cas pour Rachet et Busson) (54). La fréquence et le nombre des selles est variable et certains auteurs ont voulu rapporter cette variation de fréquence au site de l'atteinte. (5).

L'ETAT GENERAL

Il est touché de façon variable mais toujours notable.

- l'amaigrissement : c'est le signe le plus net, proportionnel à la durée et au stade de la maladie, ainsi qu'à l'extension et au degré d'obstruction des lésions.

- la fièvre : elle est toujours notée, mais souvent très modérée, ignorée du malade et nécessitant la prise systèmatique de la température. Parfois plus nettement perçue, elle ne dépasse cependant pas 38°5 en général.

La présence de ces signes oriente souvent le diagnostic vers l'appendicite. Cependant, la longue durée des symptômes, l'existence d'une diarrhée et de manifestations extra-intestinales devrait déjà faire réfuter ce diagnostic d'autant plus qu'on ne retrouve pas de douleur précise au point appendiculaire mais une sensibilité diffuse de la fosse iliaque droite.

LA PALPATION DE L'ABDOMEN

Elle montre en effet en l'absence de contracture une dépressibilité moins grande de la fosse iliaque droite et parfois la perception d'une masse abdominale qui pourrait correspondre à l'anse iléale terminale anormale, sous forme d'un boudin ferme, long de 10 à 20 cms, dont la palpation est douloureuse à l'exclusion de toute autre région abdominale. Ce boudin peut être perpendiculaire, transversal, ou parallèle au caecum. Toutefois cette palpation précise n'est possible que chez un sujet à paroi abdominale peu musclée ou maigre.

D'AUTRES MANIFESTATIONS SYMPTOMATIQUES plus rares peuvent aussi être rencontrées.

- Hippocratisme digital évoluant avec la maladie.
- Troubles psychiques : ils accompagnent souvent la maladie, sont à type de dépression, immaturité, introspection anormale, anxiété. Pour certains auteurs, les troubles psychiques déclencheraient les poussées de la maladie. (23). Pour Muguel, ces troubles sont dûs à l'avitaminose B12, pour Cooke, au déficit potassique.
- Polyarthrites de fréquence variable selon les auteurs (4,5 % pour Van Patter) seraient un reflet de l'activité de la maladie ; oligo-arthrites périphériques, pelvispondylites.
- Erythème noueux ; beaucoup plus rare.
- D'autres manifestations d'accompagnement ont été décrites ; cholécystites, hépatites granulomateuses, lithiase urinaire.

DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES,

vont révéler un certain nombre de désordres nutritionnels et métaboliques témoins d'un syndrome inflammatoire.

- Hypoprotéinémie : l'électrophorèse du plasma montre souvent une baisse de la concentration sérique des protéines portant surtout sur la fraction albumine (76 % des cas pour Pimparkar-Bockus.53). Cette baisse serait dûe en partie à la dégradation des protéines et à leur fuite dans la lumière intestinale (61).
  Ce processus est maintenant admis. La conséquence clinique peut en être l'apparition d'oedèmes (II).
  L'électrophorèse des globulines montre une élévation des α_2 globulines dès le début de la maladie et qui s'accentue lors des poussées, accompagnées d'une élévation modérée des autres globulines.
  Enfin il n'a jamais été rapporté d'anomalies des immunoglobulines.
- Accélération de la vitesse de sédimentation.
- Hyperleucocytose modérée à 10000-20000 et polynucléose relative sont souvent notées ainsi qu'une éosinophilie modérée, symptôme dont nous verrons l'intérêt au point de vue étiogénique. Mais la formule sanguine peut aussi être normale.

Autres éléments du contexte inflammatoire de l'affection,

- la fibrinémie est en général augmentée lors des poussées ainsi que les plaquettes.
- la diminution du fer sérique et de la sidérophiline totale.

Les désordres électrolytiques sont nombreux et surtout dûs aux fuites digestives :

- hypocalcémie qui s'accompagne parfois d'ostéoporose et de fractures spontanées.
- hypokaliémie, hyponatrémie, hypochlorémie en cas de diarrhée sévère.

Quant à la stéatorrhée, elle est loin d'être constante dans ces formes et lorsqu'elle est présente, les mécanismes physiopathologiques pouvant l'expliquer ne sont pas encore formellement affirmés :

- altération de la muqueuse
- exsudation lymphatique excessive
- éventuelle pullulation microbienne.

La déconjugaison des sels biliaires ou le déficit d'absorption au niveau de l'iléon terminal pourraient peut-être expliquer par leur action irritante sur le colon, la diarrhée observée au cours de la maladie.

RADIOLOGIE

L'examen radiologique de l'intestin est capital pour dépister et pour affirmer la maladie. Cependant, les images obtenues n'ont pas toujours un caractère spécifique et un doute peut persister qui conduit souvent à des explorations chirurgicales.

- L'abdomen sans préparation apporte peu d'éléments en dehors d'une éventuelle lithiase biliaire ou urinaire associée.
- Le lavement baryté effectué à l'aide des différentes techniques modernes reconnaît en général l'intégrité du caecum. Mais c'est le reflux baryté dans la dernière anse grêle iléale qui révèle le plus souvent les images typiques d'iléite régionale que nous verrons plus loin.
- Le transit du grêle effectué par vois haute est un examen difficile tant dans sa réalisation que dans son interprétation. La technique en est discutée entre le repas unique ou les repas fractionnés, mais de toute façon, il ne faut pas se contenter d'un seul examen et prendre des clichés en phase de repos et de contractions.
- Le radiocinéma après cholécystokinine permet le plus souvent de mieux voir une sténose localisée ou des images par trop fugaces difficiles à interpréter sur le simple transit du grêle.
- La radiographie pulmonaire rentre dans le bilan général d'une affection survenant sur un contexte inflammatoire et dont la négativité apporte un argument supplémentaire pour l'évolution du diagnostic vers la maladie de Crohn. Elle n'a cependant pas une valeur absolue car des tuberculoses primitives de l'intestin ont été rapportées et qu'une tuberculose ancienne peut coexister avec une maladie de Crohn.

Quelles sont les images obtenues ?

L'anatomopathologie des lésions de la maladie de Crohn permet de bien connaître et comprendre ces images. En effet, cette inflammation de l'intestin passe schématiquement par trois phases qui sont :

- l'inflammation avec son oedème muqueux et ses granulomes

- l'ulcération nécrotique compliquant cette hyperplasie du tissu lymphoide.
- la sténose, stade terminal du processus inflammatoire en voie de cicatrisation.

Ces différents stades se compliquent de fistules, perforations. On peut donc principalement distinguer deux aspects évolutifs :

A - Une phase non sténosante

- Elle est marquée par un applatissement, un aspect émoussé, épaissi des valvules conniventes. Les haustrations apparaissent rigides, perpendiculaires au grand axe du segment intestinal intéressé, presque régulières, symétriques. La lumière intestinale devient irrégulière.
- Quand la muqueuse s'ulcère, il apparaît alors un aspect caractéristique d'ulcération, donnant un relief pavimenteux (cobblestone) et détruisant totalement les haustrations normales. Quand l'ulcération progresse, l'aspect pavimenteux fait place à un entrelacement de traits de baryte réticulés et flous.

La muqueuse est alors complètement dénudée, ne persistant que sous forme d'îlots polypoïdes qui vont disparaître à la phase sténosante.

- Ce segment pavimenteux polypoïde constitue :

a) le segment distal de la triade classique décrite par de nombreux auteurs (surtout Bodard).

b) le segment intermédiaire est asymétrique, son bord mésentérique étant rigide, lisse et curviligne, parfois souligné par un double contour, son bord opposé est festonné et souple. La lumière de ce segment est parfois élargie et donne dans les cas évolués des zones d'aspect pseudo-diverticulaire séparées par des rétrécissements.

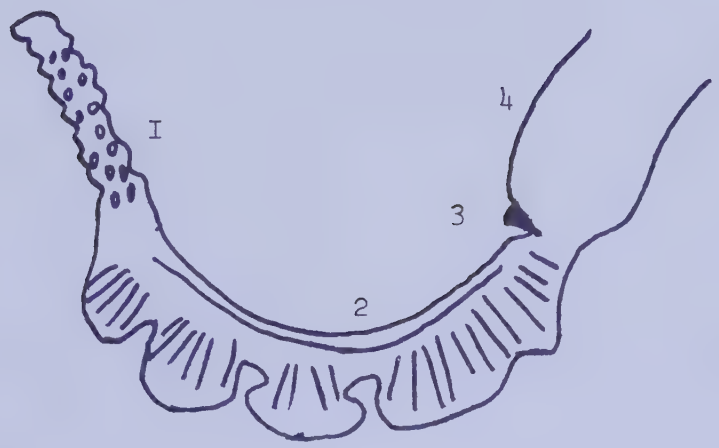
c) le segment proximal c'est-à-dire l'anse en amont de la zone sténosante, est dilaté, hypotonique. Le relief muqueux comprend les plis transversaux épaissis et irréguliers. A la limite qui le sépare du segment intermédiaire, on observe souvent des taches barytées entourées d'un halo clair, en forme de niches et traduisant la présence d'ulcérations.

Cependant, ce schéma séduisant n'est pas retrouvé constamment et un "string sign" seul est déjà évocateur.

- On peut également remarquer que :
  - . Les segments lésés sont rigides, semblent rectilignes, ce qui est probablement dû à la perte de flexibilité et de souplesse de la paroi intestinale et du mésentère.
  - . Parfois les anses intestinales semblent circonscrire une masse qui peut être :
    - soit un abcès formé autour d'une perforation,
    - soit plus souvent une infiltration graisseuse du mésentère dont les ganglions sont hypertrophiés.
  - . La silhouette intestinale apparaît parfois floue quand la baryte est diluée dans un liquide d'exsudat et d'autant plus qu'il existe une sténose d'aval.
  - . Le grêle sain peut apparaître spasmé et irritable et plusieurs examens peuvent être nécessaires pour faire la preuve de l'inorganicité de ces images.

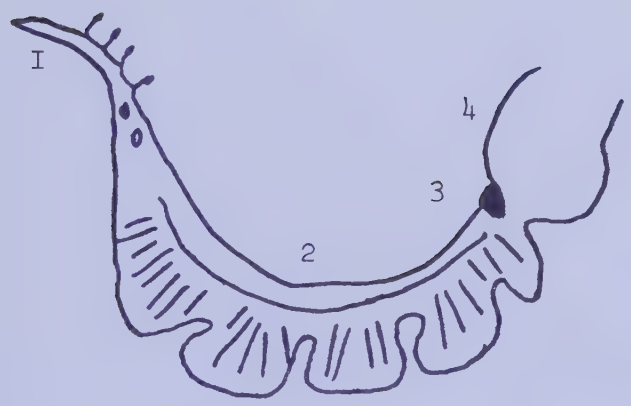
ASPECTS RADIOLOGIQUES EVOLUTIFS (D'après Bodart et Coll.)

A



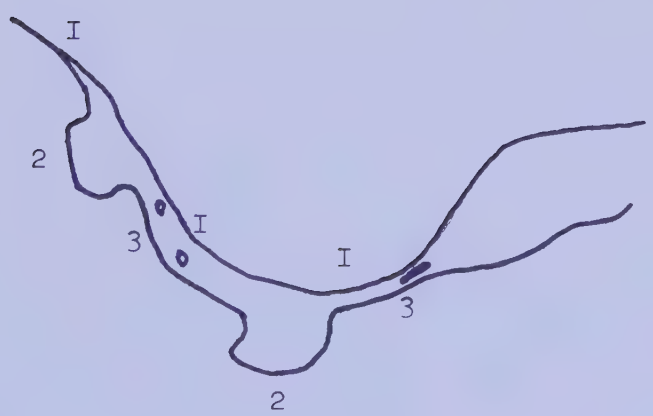
1/ cobblestone pattern
2/ segment intermédiaire
3/ niche ulcériforme
4/ anse d'amont dilatée

B



1/ aspect de "ficelle" avec microfistules
2/ segment intermédiaire
3/ niche ulcériforme
4/ anse d'amont dilatée

C



1/ aspect en "ficelle"
2/ formation pseudo-diverticulaires
3/ pseudolypes

B - Une phase sténosante

- A ce stade, les anses atteintes prennent un aspect de constriction remarquable comme des "tuyaux de pipe" ou comme des "ficelles". Cette sténose peut intéresser des segments de longueur variable et entraîne un degré de dilatation des anses d'amont en rapport.
- Les lésions vues dans la phase précédente se retrouvent également ici ; aspects réticulés, pseudopolypes, formations pseudodiverticulaires, rigidité des anses.
- Des fistules s'y ajoutent fréquemment ; elles sont tantôt borgnes, perforantes ou communicantes. (10).
- Les fistules borgnes sont intrapariétales et généralement multiples ; ce sont des images d'addition filiformes en massue ou en fourche, perpendiculaires au grand axe du segment intestinal. Ces fistules sont un facteur important de surinfection et d'inflammation.
- Les fistules perforantes et communicantes ont une faculté de prolifération débordante et peuvent atteindre indifféremment une anse iléale voisine, une anse jéjunale, le caecum, le colon, la vessie, le vagin voire le duodénum ou l'uretère droit. Elles aboutissent même parfois à la peau et en général au niveau d'une cicatrice abdominale antérieure, entraînant des pertes liquidiennes et électrolytiques majeures. Souvent multiples, elles se dirigent alors dans de multiples directions en toile d'araignée (Warmois).
- Il faut insister sur la fréquence des fistules anales qui, pour Crohn et Yarnis, précèdent même souvent les symptômes abdominaux. Deux explorations importantes, la sigmoïdoscopie et tout récemment la coloscopie, et la biopsie du grêle aideront à confirmer le diagnostic.
    - La sigmoïdoscopie : elle montre très souvent une muqueuse d'aspect inflammatoire oedématiée, avec une hypertrophie des plaques lymphoïdes précoce qui sont plus fréquentes dans les cas graves avec dénutrition importante. Sur le colon, la muqueuse a cet aspect bombé qui se traduit par des images pavimenteuses à la radio.

- la biopsie du grêle : c'est une méthode récente qui a été bien étudiée par Shiner et Drury. Dans les formes limitées à la dernière anse grêle, il est rare qu'elle apporte des éléments de diagnostic. Mais dans les formes d'entérite régionale segmentaire leur apport est précieux en révélant des anomalies de la muqueuse jéjunale se présentant sous la forme d'atrophie villositaire. Cependant l'interprétation des biopsies et de leurs résultats est délicate et on est loin de trouver des anomalies dans tous les cas de maladie de Crohn.
  La biopsie rectale dont l'intérêt n'est pas encore clairement établi, révèle également un aspect muqueux atrophique avec une fréquence difficile à chiffrer surtout dans les formes localisées au grêle. Mais sa facilité d'exécution justifie son emploi systématique.

Nous avons étudié jusqu'à présent la forme subaigüe. Mais on peut rencontrer aussi la maladie de Crohn sous des formes aigües et surtout sous des formes chroniques.

- Les formes aigües : pour Crohn, la forme aigüe représenterait le mode d'entrée le plus fréquent dans la maladie. Il se rencontre en fait dans environ un quart des cas et réalise le plus souvent un tableau d'appendicite aigüe, comme en témoignent les nombreux malades qui ont été appendicectomisés.
  D'autres tableaux peuvent se présenter :
  - Péritonite généralisée par preforation d'une anse gangrénée ou suppuration phlegmoneuse.
  - Occlusion devant une forme de sténose inflammatoire évoluée.
  - Syndrome toxique avec un choc sévère, des signes intestinaux discrets, simulant un infarctus mésentérique.
  - Tableau septique associant une fièvre désarticulée pseudo-septicémique alors que les hémocultures restent négatives, parfois l'isolement d'un germe pathogène intestinal, une altération de l'état général.

- Les formes chroniques : elles sont en définitive les formes les plus fréquentes. En effet, les formes aigües ne sont souvent que la recrudescence simple des signes observés pendant les formes chroniques. Elles se manifestent par :

  " Des troubles intestinaux à type de diarrhée entrecoupée de phénomènes subocclusifs douloureux accompagnés d'une altération de l'état général variable d'un malade à l'autre et d'une période à l'autre.

  " Biologiquement, la dénutrition se traduit par une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie, parfois par une anémie. Cette anémie ferriprive est tantôt secondaire au syndrome inflammatoire, tantôt aux hémorragies liées aux ulcérations de la muqueuse. Elle s'accompagne souvent d'une carence en Vitamine B12 et d'un déficit en acide folique.
  Lors des poussées, le syndrome inflammatoire devient net avec le cortège habituel de fièvre, d'accélération de la VS, d'hyperleucocytose, de modifications électrophorétiques.
  Dans les formes étendues ou parfois dans les formes localisées mais évoluées, un syndrome de malabsorption peut s'observer. Il est rarement au complet.

  " De nombreuses complications et les manifestations extra-intestinales déjà vues contribuent à aggraver l'état précaire de ces malades.

  . Les occlusions sont le terme des scléroses sténosantes ou quand elles sont fébriles d'un processus inflammatoire en rapport avec un abcès ou une fistule.

  . Les péritonites généralisées par perforation sont rares en raison des adhérences dûes au processus inflammatoire. Leur origine est la perforation d'une lésion suppurée intestinale.

. Les manifestations carentielles : quelques cas de dermatites, de scorbut, d'oedèmes carentiels avec hypoprotéinémie ont été rapportés dans la littérature.

. Des troubles psychiques sont très fréquents mais il est difficile de dire s'ils sont antérieurs ou postérieurs au début de la maladie.

. Des complications infectieuses à distance peuvent s'observer : abcès du foie, phlébites.

. Un retentissement endocrinien a été souligné par D. Cattan (II) sous la forme d'une insuffisance surrénale fonctionnelle.
Un infantilisme apparaissant à la puberté, une aménorrhée, une ostéoporose sont parfois notés.

. La dégénérescence cancéreuse effective pour Sheil et Chevrel est cependant assez rare.

. Enfin, des cas d'amylose, des cas d'hydronéphrose par compression urétérale par la masse abdominale ont été rapportés.

" Différentes formes évolutives peuvent se présenter

. En cas de forme aigüe, l'intervention chirurgicale est souvent effectuée et c'est elle qui permet parfois de découvrir à côté d'un appendice sain des lésions iléales et ganglionnaires évocatrices quoique peu spécifiques.
Malheureusement, les suites opératoires peuvent être compliquées par la survenue de fistules qui justifient que l'indication opératoire soit discutée dans les tableaux d'appendicite ou pseudoappendiculaires, et d'autant plus que très souvent, l'évolution de ces formes aigües est résolutive.

. En cas de forme subaigüe, l'évolution est généralement régressive en quelques semaines. Mais c'est une rémission et non une guérison qui peut durer de quelques mois à quelques années avant la rechute. Les rémissions vont se faire de plus en plus rares et va s'installer une forme chronique, qui peut être émaillée des différentes complications envisagées plus haut.

L'évolution est souvent lente et ce n'est qu'exceptionnellement qu'une guérison définitive va se voir. Celle-ci intervient essentiellement dans les formes à début aigu. La tendance évolutive de la maladie de loin la plus fréquente est l'aggravation progressive des poussées jusqu'à un stade de lésions anatomiques irréversibles. L'évolution post-opératoire est décevante du fait de la haute fréquence des récidives qui se voient selon les statistiques des auteurs américains entre 35 % et 60 % des cas, et ce d'autant plus qu'on dispose d'un recul plus grand. Les récidives itératives peuvent conduire à des amputations intestinales de plus en plus étendues.

" Les formes selon le terrain

. Chez l'enfant, on peut observer un retard de croissance, un retard pubertaire, puis un infantilisme.

. Chez le nourrisson, on discute la place nosologique de la maladie.

. Chez la femme enceinte, l'affection n'a pas de conséquence sur la grossesse mais celle-ci favorise le nombre élevé des récidives dans le post-partum.

" Les formes topographiques

Alors que Crohn, Ginsburg et Oppenheimer avaient décrit en 1932 une forme iléale terminale, il est maintenant reconnu depuis longtemps par les auteurs européens et plus récemment aux U.S.A, que la maladie de Crohn peut atteindre tout le tractus digestif. On peut citer la statistique de Rappaport basée sur l'étude anatomopathologique de 100 cas :

- atteinte iléale..... 94 cas
- atteinte iléale terminale..... 85 cas
- atteinte iléocolique..... 23 cas
- atteinte iléocaecale..... 55 cas

Lockart Mummery et Morson ont déterminé l'étendue et la localisation exacte des lésions coliques sur 75 cas avec les résultats suivants :

Sur 75 cas (46) :

- 41 cas d'atteinte diffuse de tout le colon dont
  - 21 sans atteinte iléale terminale
  - 20 avec atteinte iléale
- 18 cas de sténose du colon dont
  - 9 présentant une seule sténose
  - 9 présentant plusieurs zones sténotiques séparées par des régions saines.
- 11 cas uniquement localisés au colon distal soit le sigmoïde, le rectum ou l'anus.

Au total, on voit donc que :

- 30 % des malades seulement présentaient une atteinte conjointe du colon et du grêle.
- 50 % avaient une atteinte rectale, ce qui confirme la constatation histologique que seules 50 % des biopsies rectales sont positives.

ANATOMO - PATHOLOGIE

ASPECT MACROSCOPIQUE

A la laparotomie, la terminaison du grêle apparaît à la fois tuméfiée et infiltrée. L'anse malade se dissimule sous des adhérences péritonéales qui la soudent aux organes voisins, et elle se trouve encadrée par des lobules adipeux hypertrophiés qu'étranglent des tractus fibreux. Avec les adhérences, cette sclérolipomatose mésentérique contribue au volume de la masse abdominale que l'on peut parfois palper dans la fosse iliaque droite. La dissection des adhérences ouvre d'étroites fistules aux trajets capricieux, qui vont de l'iléon terminal aux viscères voisins ou à la peau. Dans la profondeur des racines du mésentère on découvre souvent de nombreuses adénopathies molles

Pour Boddart (7), la palpation de l'anse libérée de ses adhérences montre deux segments d'inégale consistance :

- un segment terminal fortement induré et enraidi qui est précédé,
- d'un segment préterminal plus souple dont la paroi donne une impression d'empâtement plutôt que d'induration ligneuse. En amont, la paroi ne recouvre que très progressivement une souplesse et une consistance normales.

La pièce opératoire ouverte montre un épaississement rigide de la paroi et une lumière très rétrécie. La valvule de Bauhin, englobée dans ce segment fait saillie dans le caecum comme un museau de tanche et est un défilé étroit et etriqué.

La muqueuse est profondément altérée, creusée d'ulcérations linéaires qui s'entrecroisent sur toute la surface de la lumière intestinale en créant des îlots de muqueuse hypertrophique juxtaposés qui sont à l'origine de l'aspect muqueux pavimenteux radiologique.
Dans ce réseau de fissures, et surtout le long de la ligne d'insertion du mésentère, on voit souvent des ulcérations plus larges et plus profondes.

Les orifices fistuleux se voient mal car s'ouvrant au fond des ulcérations.

Au niveau du colon, on retrouve les mêmes caractères mais la sténose y est moins serrée, la fibrose péritonéale moins exubérante, les adénopathies moins nombreuxes. Les lésions périanales forment de vastes ulcérations à contours en carte de géographie bordées de peau décollée.

ASPECT MICROSCOPIQUE

L'aspect histologique est cleui d'un organe inflammatoire et l'on peut distinguer trois types d'inflammation (Williams) :

- une inflammation non spécifique, présente dans chaque cas, et prédominante au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse, est formée surtout de lymphocytes, de plasmocytes, parfois d'éosinophiles.
Les histiocytes sont rares, les cellules géantes absentes. Il existe en outre un lymphoedème, le tout étant responsable de l'aspect radiologique pavimenteux. Dans 25 % des cas environ, on note des fissures qui pénètrent parfois la couche musculaire et la séreuse.

- Une inflammation granulomateuse diffuse.
Elle est également plus marquée au niveau de la muqueuse mais peut être retrouvée dans la couche musculaire et la séreuse. Les traits caractéristiques en sont la présence de cellules géantes et d'histiocytes sans que des corps étrangers puissent être mis en évidence.

- Des granulomes, formés de cellules épithélioïdes entourées de cellules géantes type Langhans sans caséification centrale. Ils sont indifférenciables des granulomes de type tuberculeux sans caséification ou de type sarcoïde. On y trouve parfois des corps de Schauman (Morsow). Ils sont présents dans toutes les couches histologiques mais surtout dans la sous-muqueuse.

Pour Morson, Lockart Mummery (46), un trait caractèristique est la présence de fissures ou de sinus microscopiques creusant la muqueuse ulcérée et la profondeur de la paroi intestinale.
Les ganglions présentent une hypertrophie réactionnelle non spécifique avec parfois des granulomes.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

ETIOLOGIE

Si la clinique, la radiologie, l'anatomopathologie même commencent à être bien connues, quand on aborde le chapitre de l'étiologie, on plonge dans l'inconnu et les hypothèses les plus variées ont été formulées.

D'un point de vue général, on constate d'abord que la fréquence de la maladie varie considérablement selon le pays considéré. Fréquente aux Etats-Unis et dans les pays du nord de l'Europe, la maladie de Crohn est peu connue en France et dans les pays méditerranéens. La majorité des cas connus en France est localisée au nord du pays.

Cette constatation a fait sombrer l'hypothèse :

- soit d'une prédisposition héréditaire bien que quelques cas d'incidence familiale aient été décrits.
- soit l'influence du milieu environnant, du climat ou de l'habitus alimentaire sans qu'une confirmation par une étude approfondie ait été apportée.

LE SEXE, L'AGE

La pluaprt des auteurs pensent que la maladie atteint un peu plus fréquemment l'homme que la femme (31-44) encore que Kyle (39) ait un pourcentage de femmes de 63 % dans sa statistique. L'âge de début des troubles se situe le plus souvent entre 20 et 30 ans (50 % environ) et très souvent entre 10 et 20 ans, mais la maladie se voit aussi chez le jeune enfant, le nourrisson et très rarement après 50 ans.

Pour Kyle qui a étudié les groupes sanguins des malades, le groupe A serait le plus fréquent (61 % pour 36 % dans la population générale).

L'HYPOTHESE VASCULAIRE

Elle faisait intervenir une endartérite ou une endophlébite oblitérante avec leurs conséquences ischémiques mais elle est à présent abandonnée.

UNE PATHOLOGIE PSYCHOSOMATIQUE

On l'a invoquée et il est certain que nombre de ces malades ont un psychisme perturbé mais cela d'une façon moins profonde que dans la rectocolite hémorragique et il est souvent difficile d'affirmer si le terrain psychique prédisposait à la maladie ou si les perturbations sont apparues pendant celle-ci. Néanmoins, ces facteurs semblent intervenir dans le déclenchement de poussées aigües ainsi que semble le confirmer notre étude personnelle avec 4 malades sur 7 ayant nécessité des consultations psychiatriques pendant leur traitement.

UNE THEORIE SYSTEMIQUE

Elle a été proposée en partant des parentés que l'on constate entre la maladie de Crohn et la sarcoïdose. Elle s'appuie donc sur :

- les constatations histologiques non spécifiques, de type sarcoïdienne. (réaction granulomateuse épithéliologigantocellulaire).
- la positivité fréquente du test de Kveim bien établie par Mitchell et qui se verrait dans 50 % des cas pour Geoffroy et Coll., 87 % des cas pour d'autres auteurs (48-20).
  Expérimentalement, Mitchell a montré avec des souris que le test de Kveim était positif chez un certain nombre d'animaux atteints et restait par contre négatif chez des animaux témoins analogues. Par ailleurs, il a réussi à transmettre la maladie par injection à des souris d'homogénats de tissus lésionnels de maladies de Crohn. Les rapports entre maladie de Crohn et Maladie de Besnier-Boeck-Schauman ne sont donc pas impossibles.

UNE THEORIE LYMPHATIQUE

Il s'agirait d'une obstruction des canaux lymphatiques par des substances inertes, ou par certains aliments et Chess en faisant absorber à des animaux du talc susceptible d'obstruer ces canaux lymphatiques a obtenu des lésions identiques à celles de l'entérite régionale.

Warren et Sommers attribuent cette obstruction à une prolifération endothéliale et à une desquamation à l'intérieur des canaux lymphatiques. Rappaport, Burgoyne et Smetana penchent plutôt pour une lymphangite granulomateuse et une périlymphangite.

LES HYPOTHESES MICROBIENNES ET VIRALES

Elles n'ont pas reçu jusqu'à présent de confirmation expérimentale. L'infection constante dans la maladie de Crohn semble un phénomène secondaire et on n'a jamais retrouvé d'agent pathogène incriminable. Toutes les recherches récentes (Crohn, Kyle) ont montré l'absence de virus spécifiques décelables par les méthodes actuelles. On a soulevé l'hypothèse d'une réaction intestinale à une infection aspécifique secondaire à une allergie microbienne. Pour Golde, cet organisme pourrait être une mycobactérie.

L'HYPOTHESE ALLERGIQUE

Elle s'appuie sur un certain nombre de faits cliniques et expérimentaux :

- l'intolérance à certains aliments et en particulier au lait.
- la richesse en éosinophiles des lésions anatomiques.

Mais les tests cutanés sont d'un faible secours pour déterminer l'allergène de même que les régimes d'exclusion qui sont rarement efficaces. En outre, des anticorps circulants anti-protéines alimentaires n'ont jamais été retrouvés dans cette affection. Mais le domaine de l'allergie alimentaire est encore plein d'inconnues.

ACTUELLEMENT, LA PRINCIPALE VOIE DE RECHERCHE PATHOGENE EST CELLE DE L'IMMUNOLOGIE

Ces recherches empruntent deux voies distinctes :

- pour certains auteurs, les mécanismes de défense immunitaires sont présents mais insuffisants et il faut les stimuler par une

sollicitation aspécifique et puissante, d'où l'avènement du traitement par le BCG ou immunostimulation

- pour d'autres, il existe une réaction autoimmune dirigée contre le tissus intestinal qu'il faut combattre par des thérapeutiques immunossuppressives ou immunosuppression.

A - L'immunostimulation

Les auteurs défendant une réaction immunitaire satisfaisante s'appuient sur un ensemble d'arguments divers (et en particulier Geoffroy et Coll.) :

- Anatomopathologiques :

Le granulome est absent dans la lèpre lépromateuse ou l'immunité cellulaire est déficiente. Chez les enfants porteurs de déficits immunitaires et atteints de tuberculose on ne retrouve pas de formations tuberculoïdes. La présence des granulomes serait donc en faveur d'un phénomène de réponse immunitaire adapté.

- Immunologiques :

" L'anergie tuberculinique autrefois constatée n'a pas été vérifiée par les travaux récents (Fletcher).

" Les réactions d'hypersensibilité retardée explorée par les tests à la candidine ou à la trychophytine sont normales (Binder).

" La transformation lymphoblastique en présence de phytohémaglutinine ne présente pas de différence significative avec un groupe témoin quel que soit le stade de la maladie (Geoffroy, Shorter). Ces résultats diffèrent cependant de ceux de Walker et Greaves, Brown et Coll., Parent et Coll. (52).

" Le test d'inhibition de la migration des leucocytes est normal. (Bendixen, Geoffroy, Dykes).

" Le test au DNCB a entrainé une hypersensibilité de contact chez 12 malades sur 13 pour Geoffroy. Verrier n'a obtenu que 50 % de résultats positifs.

Tous ces différents examens n'ont pas mis en évidence de façon formelle d'anomalie franche des réactions immunologiques tissulaires.

- La recherche d'anticorps anticolon semble négative pour Kyle Maratkor, Koffler, Harrison.
  Cependant, Deodhar en a retrouvé dans quelques cas. Ses travaux ainsi que ceux Shorter sur la cytoxicité des lymphocytes pour la muqueuse colique montrent une analogie avec celle qu'on observe dans la rectocolite hémorragique.
  Par ailleurs, Eggert, Wilson et Good ont rapporté un cas de maladie de Crohn survenue chez un malade porteur d'une agammaglobulinémie primitive.

La présence d'anticorps ne semble donc pas intervenir dans la génèse de la maladie de Crohn. Etant donné que les explorations immunologiques ci-dessus sont normales et qu'il existe cependant des formations histologiques témoignant d'un conflit immunologique engagé au niveau des tissus et sans traduction humorale, le processus d'endocytose et de digestion cellulaire intense constituerait un phénomène immunitaire utile qu'il conviendrait de stimuler.
C'est pourquoi il a semblé logique à Geoffroy et Coll. de tenter d'activer la réponse immunitaire cellulaire de l'organisme par une technique analogue à celle de Mathé et Coll. (47-51) qui ont obtenu des résultats remarquables dans la leucémie aigüe lymphoblastique par l'immunothérapie active non spécifique (BCG ou adjuvants de l'immunité) et spécifique (vaccination par les cellules tumorales elles-mêmes).
Cependant, les deux maladies sont différentes dans leur cours et si la LLA a une évolution rapide en quelques mois, la maladie de Crohn dure de nombreuses années et se pose alors le problème de la durée du traitement immunostimulant.

B - L'immunosuppression

Les auteurs ayant préconisé cette thérapeutique ont pensé qu'il existe une réaction immunitaire anormale. Tout au long de la maladie on

assiste à une infiltration progressive de lymphocytes et de plasmocytes dans la sous-muqueuse intestinale et à une élévation de la gammaglobulinémie. La fibrose extrêmement dense dans les formes avancées suggère plus une réaction tissulaire importante que la réparation normale des tissus lésés. C'est pourquoi les agents antimétaboliques semblent légitimes pour Drucker et Jeejeeboy (20).

Les travaux de Shorter et Coll. (65), ont par ailleurs abouti à émettre une hypothèse selon laquelle les lymphocytes, dans la maladie de Crohn, possèdent à leur surface une IgM qui a une spécifité pour un antigène porté par des colonies d'Escherischia Coli et des cellules épithéliales coliques. Le complexe antigène-anticorps ainsi formé stimule la sécrétion de cytotoxines par le lymphocyte qui altèrent les cellules tissulaires. Pour la maladie de Crohn, cette réaction a lieu dans la sous-muqueuse et y détruit les liposaccharides absorbés. Cet effet cytotoxique peut être bloqué par un serum antilymphocytaire, des liposaccharides ou un serum anti-IgM. Cependant, l'auteur ne sait pas si cette cytotoxine attaque directement la cellule ou la rend perméable à d'autres facteurs.

Par ailleurs, dans un article récent, Gelernt et Coll. ont étudié le taux d'IgM avant et après chirurgie. Dans tous les cas d'entérite régionale reséqués, ils ont constaté après intervention une nette élévation des IgM alors qu'après dérivation le taux des IgM reste inchangé. Tout se passe donc comme s'il y avait une réaction autoimmune liant à un antigène inconnu les IgM dont le taux n'apparaît pas élevé tant que reste en place le tissus malade seulement du fait de leur utilisation maximale. Cette réaction ressemble tout à fait à celle qui se passe lors de l'ablation d'un greffon nécrosé et rejeté par l'organisme. Par ailleurs, les auteurs ont constaté que le taux des IgM revient en un à plusieurs mois au niveau préopératoire indiquant donc la continuité du processus inflammatoire et de la réaction autoimmune.

D'autres auteurs (Deodhar et Coll. -18-) ont mis en évidence des anticorps anticolon dans une localisation colique. Mais ces résultats sont loin d'être confirmés. Bernier et Coll., Fodor et Coll. ont pu induire des iléites avec des lésions se rapprochant de celles de la maladie de Crohn

par des serums anti-grêle.

A la lumière de ces recherches, des essais thérapeutiques par les immunosuppresseurs ont été tentés, mais les résultats en sont très inégaux, nous les étudierons au chapitre suivant.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

TRAITEMENT

Le traitement médical doit être appliqué à tous les malades, même à ceux qui doivent subir une intervention chirurgicale et que l'on préparera soigneusement par un régime et un traitement appropriés.

Cependant, et comme le prouvent les nombreux points d'interrogation qui subsistent quant à l'étiologie, il n'y a pas à l'heure actuelle de thérapeutique spécifique et curative pour la maladie de Crohn. De nombreuses méthodes ont été proposées avec des effets plus ou moins heureux sur l'évolution de la maladie: restrictions hydriques, traitements symptomatiques, antiinfectieux, antiinflammatoires, immunologiques, chirurgie.

Nous allons étudier dans ce chapitre ces différentes méthodes et leurs résultats tels qu'ils sont rapportés dans la littérature.

A - TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Ce sont les plus anciennement utilisés et presque toujours les premiers employés en l'absence d'un diagnostic précis et précoce.

1) Mesures diététiques

Tous les auteurs s'accordent pour considérer les mesures diététiques comme très importantes. On peut donner des règles générales mais il faut adapter chaque régime à la localisation des lésions, à l'état nutritionnel aux goûts et habitudes alimentaires du malade, et en tenant compte d'éventuels troubles de l'absorption intestinale ou de résection du grêle.

- Le malade doit d'abord éliminer les aliments stimulant le péristaltisme intestinal (alcool, café, boissons glacées, condiments), les aliments laxatifs (fruits crus, jus de pomme ou de prune), les aliments riches en cellulose.

- Un régime temporairement sans graisses peut être instauré chez les sujets présentant des ballonements, des flatulences et de la stéatorrhée.
- Les dénutris pourront absorber avec profit du lait si celui-ci est bien toléré (ce qui n'est pas la majorité des cas), des protéines sous forme de gélatine, blancs d'oeufs cuits, fromages, etc...
- Ce régime peut être suivi en ambulatoire mais en cas de complications, fistules, perte de poids majeure, diarrhée, une correction hydroélectrolytique précise ne pourra être entreprise qu'en milieu hospitalier.
- Un apport supplémentaire de vitamines des groupes A,B (en particulier B12), C,D, et K sera administré. Un traitement martial peut être nécessaire en présence d'une anémie ferriprive.
  Les anabolisants semblent utiles à certains auteurs.

2) Repos

Le repos est prescrit au cours de toutes les poussées de la maladie. Il faut équilibrer les apports et les dépenses métaboliques, adapter les activités physiques aux capacités du malade de façon à maintenir une courbe pondérale stable. Le plus souvent l'activité physique sera très réduite, avec des heures de repos dans la journée, ce qui grève très lourdement les activités sociales de ces malades.

3) Médicaments symptomatiques

Ils sont très variés et visent à soulager la douleur et en général à améliorer les conditions de vie des sujets.
Les médicaments les plus couramment utilisés sont les antispasmodiques, teinture de Belladone et dérivés atropinés ou antispasmodiques neurotropes.
Les opiacés sont contre-indiqués.

4) Psychothérapie

Comme dans toute maladie chronique, une psychothérapie est nécessaire. Ces malades sont souvent déprimés lors des poussées et les périodes de début ou d'exacerbation de la maladie correspondent fréquemment à des périodes de stress psychique (Ford) survenant sur un terrain conflictuel chronique. Les personnalités psychologiques le plus souvent observées sont de type obsessionnel avec des conflits dans l'enfance ou de type hystérique, dépressif voire hypochondriaque.
La plupart de ces malades bénéficient du soutien psychiatrique et de psychothérapie menée tout au long de leur affection en fonction du besoin ressenti.
Des essais de traitement par le Sulpiride en particulier par Toulet, Félix (63), ont été tentés, entraînant 50 % d'amélioration clinique, sans résultats radiologiques. Cette étude portant sur un petit nombre de cas (5) est peu probante et il faut admettre que le facteur psychique est moins déterminant dans l'entérite régionale que dans la rectocolite hémorragique. Cependant, les médications modificatrices du terrain psychologique jouent un rôle adjuvant sûrement très important surtout lors des poussées de la maladie et le recours aux conseils du psychosomaticien est un temps fondamental de la thérapeutique.

B - TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX

Bien que, comme nous l'avons vu, il n'y ait actuellement aucune preuve en faveur d'une origine bactérienne de la maladie, une infection du milieu intestinal est quasi-constante.
On utilise pour lutter contre elle moins les antibiotiques à action purement intestinale (Néomycine) que les sulfamides non résorbables (sulfaguanidine, sulfaccidine). Ces sulfamides doivent être utilisés en cures très longues, poursuivies pendant des mois (Varay, 64).
Les antibiotiques à large spectre utilisés seulement lors des poussées aigües graves seront employés surtout par voie parentérale.

Un progrès important a été fait par l'introduction d'un sulfamide

possédant un radical salicylé, la Salazopyrine qui avait déjà été utilisée avec succès dans la rectocolite hémorragique (Bargen).

C - TRAITEMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

La radiothérapie, l'acide acétylsalicylique ont été essayés par quelques auteurs mais ce sont surtout les corticostéroïdes et l'ACTH qui sont utilisés actuellement. Si ces traitements ne peuvent prétendre avoir une action sur le facteur étiologique, ils ont le mérite d'agir sur le facteur inflammatoire, trait anatomique le plus évident et constant de la maladie.

1) La radiothérapie

Bargen et Coll. à la Mayo Clinic, Tulsky (Graduate Hospital - University of Pennsylvania), Von Patter, Whartin ont largement utilisé cette méthode en prenant pour principe de travail l'effet des radiations sur les structures lymphoïdes et en pensant donc que l'irradiation serait efficace dans les premiers stades de la maladie et à l'occasion d'épisodes aigüs.
Cependant, l'irradiation a rarement été utilisée seule si bien que les résultats sont discutables et peu concluants :

- amélioration clinique chez un tiers des patients au début mais,
- aggravation de la diarrhée dès la première semaine chez 50 % des patients.
- les radios ont montré une légère diminution de l'aspect polypoïde muqueux.
- des explorations chirurgicales nécessaires ultérieurement révèlèrent que l'inflammation avait persisté ou fait place à une sténose.

Compte tenu des nombreuses contre-indications d'une telle radiothérapie abdominale, en particulier chez les jeunes femmes, et des faibles résultats obtenus, cette méthode de traitement a été totalement abandonnée.

En outre, le risque d'adjoindre ses effets nocifs propres sur la muqueuse intestinale à ceux de la maladie granulomateuse n'est pas à négliger.

2) L'acide acétylsalicylique

Les propriétés antipyrétiques, antalgiques, antiinflammatoires de l'aspirine ont séduit de nombreux auteurs dont Chanoine (12) qui l'a utilisée seule ou associée à de la prednisone.
Son étude porte sur 27 cas qui ont tous reçu le même régime et le même traitement symptomatique mais dont le traitement anti inflammatoire a varié :

Sur 27 malades :

- 10 furent traités par Aspirine seule
- 6 furent traités par Prednisone seule
- 8 furent traités par Prednisone et Aspirine associés
- 3 intolérants à l'Aspirine ont été traités par :

(1 Prednisone
(2 Prednisone et Aspirine associés

Les doses d'attaque étaient :

- Aspirine.....	6-12 g/jour	jusqu'à une nette amélioration clinique et biologique.
- Prednisone.....	30-60 mg/jour	
- Prednisone et ..... Aspirine	15-30 mg/jour 1,5-3 g/jour	

Les doses d'entretien étaient :

- Aspirine.....	2-6 g/jour	Pendant 2 à 6 mois.
- Prednisone.....	5-15mg/jour	
- Prednisone et ..... Aspirine	5 mg/jour 0,5 g/jour	

Les résultats immédiats furent encourageants :

En une à deux semaines, amélioration clinique sensible avec diminution de la diarrhée, du nombre de selles (moins de 2/jour), de la douleur, de la vitesse de sédimentation et reprise de poids, amélioration de l'appétit et de l'état général.

Les résultats à long terme furent moins encourageants :

- 6i avec un recul de 9 mois à 4 ans, 63 % des malades "vont bien",
- 6 ont été opérés (2 récidives d'ulcus sous corticoïdes
  (3 phénomènes occlusifs
  (1 fistule iléocutanée
- 4 ont eu une reprise évolutive à l'arrêt du traitement
- 17 vont bien mais (10 ont eu une poussée aigüe
  (7 ont eu 2 à 6 poussées aigües

Par ailleurs le traitement a été émaillé de nombreux incidents :

- 3 récidives d'ulcère
- 10 pyrosis, crames épigastriques dont (3 sous corticoïdes
  (7 sous aspirine
- 4 bourdonnements d'oreilles, vertiges sous aspirine.

Ces résultats et les incidents survenus pendant le traitement ont conduit l'auteur à utiliser des comprimés associant :

- Prednisone..... 5 mg)
- Aspirine..... 500 mg) pour une gélule, 3-6/jour.
- Hydrate d'alumine... 100 mg)

L'aspirine n'est pratiquement plus jamais utilisée seule, mais sous forme de Salazopyrine, sa diffusion est par contre très largement répandue depuis que Bargen l'a expérimentée et ce traitement est très souvent le premier entrepris dans la maladie de Crohn. Il reste également très utilisé en traitement d'entretien de long cours.

3) Corticothérapie

Les premiers essais de traitement de l'iléite régionale par les corticostéroïdes eurent lieu en 1951 par plusieurs auteurs simultanément : Broher, Stanley, Rosenberg, et Cleroux ; Gray Reifenstein, Bensar et Young ; Froehlich, qui tous furent impressionnés par les excellents résultats initiaux qu'ils obtinrent.
Ces travaux reposent sur le fait que les corticostéroïdes ont une action bénéfique sur un grand nombre des traits caractéristiques de la maladie de Crohn soit :

- l'hypersensibilité locale réactionnelle du tissus lymphoïde.
- l'hyperplasie du tissus réticulo-endothélial.
- les lésions granulomateuses, les cellules géantes, les cellules épithélioïdes.
- les oedèmes sous-muqueux et les désordres hydro-électrolytiques.
- l'augmentation locale du nombre d'éosinophiles.

Dès cette date, Broher pense que la "maladie de Crohn dans ses manifestations allergiques des stades aigüs et subaigüs et dans les périodes suivant l'exérèse chirurgicale du segment malade pourrait bénéficier du traitement hormonal (ACTH et corticoïdes) et salicylé".
Cependant d'autres auteurs dès 1952 (Saner, Brown et Deaning) après leur étude de 12 cas traités par l'ACTH tempérèrent cet enthousiasme primitif et considérèrent l'amélioration comme subjective et peut-être imputable à la tendance naturelle de la maladie aux rémissions spontanées.
De nombreuses études de traitement par les corticoïdes ont été faites depuis, dont les plus importantes sont celles de Cooke (14), Sparberg (60) Jones (34-35) et Lennard Jones (42-43). Voir tableau.

Médicaments utilisés

Pour les corticoïdes, la majorité des auteurs ont utilisé la Prednisone. La Prednisolone, l'hydrocortisone et la cortisone furent moins souvent utilisées (Sparberg), enfin rarement la bethaméthasone, la dexamathésone, la methylprednisone. Jones et Lennard-Jones ont également quelquefois utilisé en association avec la Prednisone le TopHHS

		JONES (30 cas)	COOKE (89 cas)	SPARBERG (58 cas)
ses	Attaque	Pred. : 20-60 mg/j (2semaines à 1 an) ACTH : 80u/j	Pred. : 100 mg/j (1 à 2 ans) ACTH :20u X 2/j (6-7 j)	Pred. : 10-50 mg/j (7 mois-10 ans)
	Entretien	Pred.: 5-15 mg/j	Pred. : 5-15 mg/j ACTH : 10-20 u/j	Pred. : 7-15 mg/j
onse ourt me	Amélioration	73 %	75 %	97 %
	Pas de changement	17 %	24 %	3 %
	Aggravation	10 %	0 %	0 %
onse ong me	Rechute à 12 m	52 %	29 %	-
	Cas opérés	46 %	20 %	35 %
plications		13,5 % - 1 perforation - 1 abcès du psoas - 2 fistules - 1 pancréatite	13,4 % - 4 HTA - 3 hémorragies thrombocytopéniques - 1 abcès du poumon - 1 ulcus gastrique - 1 tuberculose pulmonaire - 2 insuffisances surrénales	- 1 abcès du foie - 2 perforations intestinales - HTA) - ulcères peptiques) fréquents

(Topical Hydrocortisone Hemisuccinate) et le TopP 21 P (Topical Prednisolone 21 Phosphate) dans quelques localisations coliques et sous forme de lavements.

Geoffroy préconise la deltacortisone.

L'ACTH a été employé de façon moins fréquente que les corticoïdes, sous forme naturelle puis surtout maintenant sous forme synthétique (20 % des amlades chez Jones). Cooke et Fielding ont utilisé pratiquement en proportions égales ACTH seul (35 % des cas) stéroïdes oraux (26 % des cas), ACTH et stéroïdes associés (35 % des cas) et il ressort de leur étude que les meilleurs résultats ont été obtenus sous ACTH seul puis dans le groupe ayant utilisé l'association ACTH et stéroïdes.

La réponse adrénocorticale après une utilisation prolongée d'ACTH à haute dose a tendance à accroître les possibilités de riposte du cortex surrénalien (Reed, Clayman et Palmer). Par contre l'utilisation prolongée de corticostéroïdes à des doses supérieures à 80 mg/jour a entraîné pour ces auteurs une atrophie surrénalienne alors qu'aux alentours de 20 mg/jour ou plus pendant une durée de 3 ans, le cortex surrénalien reste intact. Malgrè ces arguments convaincants, le prix de revient élevé et le mode d'administration parentéral de l'ACTH par rapport à la grande diffusion des corticostéroïdes oraux reste un gros obstacle à son utilisation.

Réponse	Nombre de malades	Traitement		
		ACTH seul	ACTH et Stéroïdes	Stéroïdes seuls
Bonne	14	8	4	2
Moyenne	54	28	17	9
Nulle	21	1	8	12
% d'amélioration	89	97 %	73 %	48 %

Doses

Les doses de corticoïdes utilisées varient selon les auteurs et selon les envisagés mais elles tournent en général aux alentours de 30 à 40 mg/jour de Prednisone en dose d'attaque et 5 à 15 mg/jour en dose d'entretien. Cooke et Fielding pensent que souvent une réponse favorable pourrait être obtenue avec une dose plus faible que celle utilisée généralement mais que la majorité des patients nécessitent 30 mg/jour.

	Dose journalière (mg/j)			
Réponse favorable dans :	10	15-25	30-45	50
	50 %	45 %	61 %	37 %

Pour les doses d'entretien, ces auteurs décroissent les doses d'attaque jusqu'à atteindre un seuil en-dessous duquel les symptômes réapparaissent et qui se situe entre 7,5 et 15 mg/jour.

Ackerman (1) a proposé un schéma de traitement avec prise de corticoïdes un jour sur deux ce qui aurait pour avantages la réduction des effets secondaires de la corticothérapie et une dépression moins importante de l'axe hypophyso-surrénalien. La prise unique du corticoïde le matin permet selon l'auteur un taux plasmatique de cortisol imitant ses variations nycthémérales naturelles et le taux bas du jour "sans corticoïdes" provoquerait un stimulus du corticotrophin releasing factor et la production d'ACTH.

Pour l'ACTH, les doses oscillent entre 40 et 80 unités quotidiennes avec un maximum de 120 unités par jour. Les doses d'entretien sont de 10 à 20 unités par jour mais l'ACTH a été peu utilisé comme traitement d'entretien (sauf pour Cooke).

l'ACTH synthétique est employé aux doses de 0,50 mg tous les deux jours sous forme retard.

Résultats

Dans l'ensemble il apparaît que l'on doive envisager les résultats selon que l'on se place à proximité ou à distance du début du traitement et tous les auteurs sont d'accord pour constater une amélioration initiale très favorable, mais une évolution décevante par la suite.

Les statistiques des différentes séries ne sont pas toujours comparables car les critères d'évaluation ne sont pas toujours semblables, la durée d'évolution étant différente ainsi que le recrutement et le choix des malades.

A court terme

- Cooke obtient..... 76 % d'amélioration
- Sparberg obtient..... 97 % "
- Jones obtient..... 73 % "

Les résultats de Jones et Cooke apparaissent donc très comparables tandis que ceux de Sparberg montrent une excellente réponse initiale mais ce chiffre de 97 % ne tient pas compte des cas ayant été traités moins de 6 mois, soit parce qu'une intervention est intervenue, soit parce que la corticothérapie a dû être interrompue du fait de son inefficacité. C'est ainsi que 35 % de ses malades ont été opérés pendant la corticothérapie. Ce chiffre est cependant inférieur à l'incidence opératoire moyenne de la maladie de Crohn dans cet hôpital de l'Université de Chicago qui est de 70 %. Pour Cooke au contraire le risque opératoire à long terme des patients traités par les stéroïdes est multiplié par deux par rapport à ceux ne recevant pas de corticostéroïdes, et ceci pour les atteintes iléales comme pour les atteintes coliques.

Le taux de rechutes à 12 mois est en effet élevé :

- 52 % pour Jones
- 29 % pour Cooke
- 33 % pour Roberts et Naish
- Sparberg ne donne pas de chiffre mais signale que les récidives sont fréquentes.

Ces rechutes se produisent soit à l'arrêt du traitement, soit lors de la diminution des doses, obligeant à les remonter, soit enfin qu'elles surviennent pendant le traitement. Elles conduisent souvent à opérer le malade. Elles sont cependant moins fréquentes chez les malades qui ont très bien répondu au traitement dès son instauration.

L'amélioration obtenue est surtout symptomatique. Elle crée une sensation de bien être, une amélioration de l'état général, une prise de poids, une diminution de la fièvre, des douleurs abdominales et des coliques.
Les paramètres biologiques sont améliorés dans 70 % des cas et les paramètres hématologiques dans 60 % des cas seulement (Cooke). Il semble souvent s'agir d'une amélioration subjective non spécifique.

Les effets secondaires et les complications

Comme on pouvait s'y attendre, il existe des effets secondaires de ce traitement mais la majorité des auteurs s'accordent pour les considérer comme atténués.
Le développement d'un ulcère peptique ou son exacerbation pendant le traitement, l'apparition d'une hypertension artérielle modérée sont des complications fréquentes mais réversibles lors de la diminution des doses de corticoïdes.
On retrouve dans chaque expérimentation la formation d'abcès (psoas, foie, poumon), 3 perforations (Jones et Sparberg), 2 insuffisances surrénales chez Cooke, 1 pancréatite, 1 tuberculose pulmonaire.

On peut considérer qu'il y a 13 % de complications sur l'ensemble des malades, mais même chez ceux-ci l'amélioration des conditions de vie ne permet pas de condamner la méthode.

Les indications thérapeutiques

Les indications les plus évidentes à la lumière de la littérature sont les suivantes :

- atteinte extensive de l'iléon et du jéjunum (Roberts, Jones)
- les récidives après résection
- les syndromes aigüs d'apparition récente

Par contre la corticothérapie s'est révélée décevante en tant que traitement prophylactique pour prévenir les récidives lors des syndromes de malabsorption après résection étendue (Bockus, Pimparkar).
De plus, la corticothérapie est contre-indiquée en cas de fistule ou d'abcès.

D - TRAITEMENTS IMMUNOSUPRESSEURS

Le traitement par les immunosupresseurs qui a débuté par un succès dans la série de Wurkelman en 1965 avec 9 améliorations sur 13 cas, a été ensuite repris par de nombreux auteurs avec des succès variables.
Les travaux les plus intéressants sont ceux de Brooke (9-10) portant sur 6 cas en 1969 puis sur 24 cas en 1970, et ceux de Rhodes (56) qui a réalisé une étude en double aveugle sur 16 malades en 1971.

Médicaments utilisés

Après les premiers essais de Wurkelman avec des moutardes azotées, la majorité des auteurs a utilisé l'Azathioprine, dérivé imidazolé de la 6-mercaptopurine. D'autres auteurs ont également utilisé le purinéthol (Lambert-40) ; la 6-mercaptopurine ; la thioguanine (James-32) dans un cas d'allergie à l'azathioprine et qui fut également allergique à ces substances.

Dosages

En moyenne, la dose d'attaque est de 4 mg par kilogramme de poids et par jour et la dose d'entretien est de 2 mg par kilogramme de poids et par jour. Brooke et Rhodes en particulier ont utilisé ces doses élevées sans avoir jamais noté de phénomènes de toxicité.
(Voir tableau page suivante)

Résultats

L'apparition de l'amélioration sous Azathioprine n'est pas immédiate mais nécessite un temps de latence de quelques jours à quelques semaines. Il semble donc que ce traitement ne puisse s'appliquer aux formes aigües de la maladie.

	Dosage	Durée
Lambermont	Tt. d'attaque : 50 mg/kg/j Tt. d'entretien : 1 mg/kg/j	4 s.
Rhodes	Tt. d'attaque : 4 mg/kg/j Tt. d'entretien : 2 mg/kg/j	10 j 50 j
Brooke	Tt. d'attaque : 4 mg/kg/j Tt. d'entretien : 2 mg/kg/j	10 j 5-21 mois
James	2,5 - 4 mg/kg/j	1-47 mois 21 mois en moyenne
Drucker	1,5 mg/kg/j	8-16 mois
Jones	5 mg/kg/j, 6 jours sur 7	2-16 mois

Posologie et durée de traitement

par l'Azathioprine

Si les résultats apportés par Lambermont, Jones, Drucker et James sont spectaculaires, ils ne se rapportent qu'à de petites séries. Brooke avec 6 échecs sur 24 traitements par l'Azathioprine semble optimiste et pense que ce traitement a un effet profond sur les mécanismes pathogéniques de la maladie en raison des récidives survenant à l'arrêt du traitement, récidives qui sont stoppées par sa reprise.

Par contre, l'étude en double aveugle de Rhodes ne montre que 2 cas d'amélioration sur 15 cas traités avec 6 aggravations et 7 malades ne répondant pas au traitement. Il n'a pas relevé de différence significative dans les constantes. Il note également une aggravation lors de l'arrêt du médicament.

Effets secondaires

La leucopénie est commune et oblige à surveiller de près l'hémogramme pour arrêter le traitement au-dessous de 3000 globules blancs. Des nausées et des vomissements sont fréquents pendant la première semaine de traitement sans conduire cependant à sa suspension.

	Délai de l'amélioration	Réponse			Récidives
		Bon	Sans chang.	Aggrav.	
Lambermont	3-4 s.	1	-	-	0
Rhodes	-	2	7	6	-
Brooke	2-4 s.	18	4	2	7 dont 2 à l'arrêt de l'Azathioprine
Jones	4-8 s.	6	-	-	2
James	2-8 s.	10	5	-	7 dont 3 à l'arrêt de l'Azathioprine
Drucker	3-9 s.	9	-	-	0

Résultats du traitement
par l'Azathioprine

Les accidents infectieux ont été peu fréquents avec cependant chez Brooke une septicémie à KLebsiella.
Le problème des effets tératogènes de l'azathioprine s'est posé chez la femme enceinte mais Kaufman d'une part et Board d'autre part ont rapporté des cas de grossesse ayant donné naissance à des enfants normaux alors que la mère était traitée par l'azathioprine.

Indications

Les indications ne sont pas clairement établies en raison des réponses imprévisibles que l'on obtient (Rhodes). Cependant, après avoir éliminé les formes aigües, il semble que les forme chroniques, y compris celles avec des fistules, soient justiciables de ce traitement ainsi que la prévention des récidives en association avec la chirurgie.
Ce traitement par les immunosupresseurs ne semble donc pas encore le traitement idéal de la maladie de Crohn.

E - BCG THERAPIE

S'appuyant sur les travaux de Mathé comme nous l'avons vu plus haut c'est Geoffroy et Coll. qui les premiers en 1969 ont tenté le traitement de la maladie de Crohn par la BCG thérapie.

Dans une première communication en 1970, Geoffroy (25) rapporte 2 cas dont les résultats furent spectaculaires. Ces deux malades avaient été soumises auparavant aux traitements corticoïdes et à la chirurgie qui après une amélioration passagère n'avaient pas évité la récidive.

Deux mois après le début du BCG, l'auteur constatait une reprise très nette du poids, une diminution du nombre des selles, de la douleur et chez l'une des malades la cicatrisation des fistules cutanées dont elle était porteuse et la disparition radiologique de fistules coliques.

Six mois après le début du traitement, l'amélioration persistait.

En novembre 1971, Crismer et Coll. (15) publient une étude portant sur 13 observations dont 10 ont été traitées par la BCG thérapie.

Sur 10 cas, Crismer a obtenu :

- 5 résultats positifs excellents
  - . régression totale ou partielle des lésions radiologiques et endoscopiques
  - . diminution du nombre des selles
  - . reprise du poids
  - . normalisation des tests inflammatoires (α_2 globulines surtout)
- 2 bons résultats
  - . lésions stationnaires mais
  - . amélioration subjective et biologique
- 3 échecs
  - . aggravation des lésions

Ces résultats sont présentés avec un recul de 5 à 10 mois et avec 70 % de résultats positifs paraissent encourageants. Crismer pense que les résultats anatomiques dépendent de l'état des lésions au moment du début du traitement et de la précocité de l'instauration de celui-ci. Mathé est en accord sur ce

METHODE D'APPLICATION DE LA BCG-THERAPIE

Protocole du Pr Y. Geoffroy

PRELIMINAIRES :

1) s'assurer qu'il n'existe aucune lésion tuberculeuse évolutive (en particulier Rx pulmonaire)
2) faire une cuti-réaction tuberculinique
3) faire une numération des lymphocytes sanguins ; le traitement ne sera pas entrepris au-dessous de 800 lymphocytes par mm3.

TECHNIQUE :

1) scarifications cutanées espacées de 2mm environ, disposées en quadrillage
2) par rotation sur la face externe des cuisses et des épaules
3) longueur :
   - jour 1 : 25 cm soit par exemple 10 scarifications de 2,5 cm ou 5 scarifications de 5 cm
   - jour 5 : 50 cm
   - jour 9 : 100 cm
   - puis chaque semaine : 100 cm
   - au bout de quelques mois, espacer à 15 jours ou 1 mois.

   (au cas de réaction tuberculinique très fortement positive, commencer :
   - jour 1 : 5 cm
   - jour 5 : 25 cm, puis comme plus haut).
4) Appliquer sur les scarifications : B.C.G.S (à 50 mg/ml) en tube-dose de 0,5 ml, utilisé soit tel quel (BCG vivant)
   soit tué, par séjour pendant une heure à 60°
5) Dose :
   - un demi-tube pour 25 cm de scarification
   - un tube pour 50 cm
   - deux tubes pour 100 cm
6) Recouvrir d'un pansement sec.

SURVEILLANCE :

- locale : aspect des scarifications
- régionale : adénopathies
- générale

DUREE : variable selon les résultats - De quelques mois à un an ou plus.

point puisqu'il préconise le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique par le BCG en phase de rémission ou à un moment de l'évolution de la maladie où le nombre de cellules leucémiques est le plus bas, c'est-à-dire en particulier en début des troubles.

En juillet 1971, Geoffroy (26-27) publie une nouvelle étude portant cette fois sur 12 cas avec le même protocole de traitement.

Sur ces 12 cas ;

- 5 n'avaient jamais été opérés
  . 2 iléites
  . 3 colites
- 7 avaient déjà été opérés
  . 6 iléites
  . 1 iléocolite

Parmi ces 12 malades :

- 4 étaient porteurs de fistules grêlo-cutanées
- 6 " " " recto-vaginales
- 1 présentait des lésions ano-périnéales

Résultats

1) Cliniques

- selles : retour à un nombre et à un aspect normaux dans 10 cas sur 12.
- poids : gain de poids de 5 kgs à 10 kgs dans 10 cas sur 12 et débutant au 20ème jour de traitement
- température : 4 malades étaient fébriles et sont redevenus apyrétiques pendant le premier mois de traitement.
- fistules : 1 fistule du grêle guérie en 2 mois
  2 fistules grêlo-cutanées présentant une amélioration partielle
  1 fistule recto-vaginale quasiment fermée en 6 mois
  3 abcès péri-anaux complètement cicatrisés.
- manifestations para-digestives : diminution des atteintes rhumatismales.

2) Radiologiques

Sur 10 malades contrôlés :

3 guérisons apparentes

4 améliorations très sensibles

1 cas sans modification radiologique

2 cas ininterprétables en raison de fuites barytées occasionnées par des fistules

Soit au total 70 % d'amélioration radiologique.

3) Biologiques

Les paramètres biologiques n'ont pas été contrôlés systématiquement.

Tolérance

La tolérance au traitement est excellente. Parfois apparaît au premier jour suivant la scarification une adénopathie satellite qui rétrocède rapidement. Les scarifications sont désagréables mais les cicatrices sont peu visibles. Il faut surveiller régulièrement l'hémogramme et prévenir une lymphopénie inférieure à 1000/mm^3 (risque de BCGite).

Au total, Geoffroy a obtenu sur 12 malades traités :

- 3 guérisons apparentes
- 7 améliorations franches
- 2 améliorations partielles ayant nécessité un acte chirurgical complémentaire avec cependant la constatation lors de l'exploration chirurgicale de lésions cicatricielles.

Chez 7 de ces malades, le traitement a pu être arrêté pendant 6 à 18 mois sans qu'aucun signe de récidive ne soit apparu.

Ces résultats encourageants valorisent cette méthode de traitement de la maladie de Crohn d'autant plus que les cas traités n'étaient pas sélectionnés et représentaient les divers degrés de la maladie dont plusieurs cas compliqués de fistules.

Depuis ce travail, il est paru un court article de Lichtenstein, Capelle, Liguory, Bodin et Conte (45) qui sur 5 cas n'ont pas obtenu de résultats favorables mais ne se prononcent pas sur la valeur du traitement.

Indications actuelles

Pour Geoffroy, mis à part les accidents occlusifs par sténose, et les suppurations péri-lésionnelles où la BCG thérapie peut cependant être appliquée en post-opératoire, tous les cas peuvent bénéficier du traitement et en particulier les formes fistulées qui semblent lui être très sensibles. Quant à la réaction cutanée positive à la tuberculine et aux antécédents de tuberculose, ils ne constituent pas des contre-indications à ce traitement.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

LA CHIRURGIE

La chirurgie représente surtout le traitement réservé aux complications plutôt que celui des formes non compliquées. En effet, le taux de récidives à 10 ans, variable selon les auteurs n'est jamais inférieur à 50 %.
La cause de ces récidives n'est pas démontrée et de nombreuses hypothèses ont été avancées :

- Le chirurgien laisserait en place des zones malades lors de son intervention, mais cela n'expliquerait pas la très grande fréquence des récidives sur le segment iléal terminal.
- L'iléon anastomosé serait déjà porteur de lésions microscopiques qui de toute façon se seraient démasquées en l'absence d'intervention.
- Certains auteurs dont Glotzer (28) pensent que l'intervention favorise elle-même les récidives. Cependant, puisque l'extension du processus inflammatoire est le facteur qui entraine l'acte chirurgical, il est difficile d'affirmer qu'elle est la cause de la progression du processus lésionnel.
- Pour Ferguson (21), l'âge du malade au début des troubles et le degré d'extension de la maladie lors de l'intervention sont les éléments déterminants pour évaluer le risque de récidive. Ainsi, ce risque serait d'autant plus élevé que les lésions sont étendues et que le malade est jeune.

De toute façon, quel que soit le risque, 70 % des patients atteints de maladie de Crohn chronique nécessiteront une intervention chirurgicale après avoir tenté les différents traitements médicaux.

DIFFERENTES TECHNIQUES UTILISEES

Il en existe deux principales : la résection et l'exclusion par dérivation.

A - La dérivation sans exclusion du segment malade, utilisée dans les premières années du traitement de l'entérite régionale a été abandonnée en raison des

trop mauvais résultats obtenus : ainsi Atwell en utilisant cette méthode obtient un taux de récidives de 92 % à 10 ans.

B - La dérivation avec exclusion du segment atteint qui est fermé à son extrêmité distale et soit laissé libre dans la cavité abdominale soit anastomosé à la peau par une iléostomie, a été utilisée à partir de 1935. Mais l'espoir de pouvoir utiliser ultérieurement ce segment exclu est apparu vain car il se rétractait généralement et devenait ainsi inutilisable. En outre, les fistules ne se tarissaient pas toujours et le risque perforatif restait ainsi que celui de l'abcédation et même de la cancérisation. Aussi à part Garlock et Crohn, la majorité des auteurs sont actuellement favorables à :

C - La résection. L'anesthésie moderne et la préparation soigneuse préopératoire ont effacé les différences de mortalité et de morbidité postopératoire qui existaient entre résection et dérivation. Dans un article récent, Gelernt et Coll. apportent un argument supplémentaire en faveur de la résection en démontrant que celle-ci permet la remontée du taux d'anticorps IgM contrairement à ce qui se passait dans les dérivations où le site de la réaction antigène-anticorps reste en place.

La longueur du segment à exclure est discutée mais on peut considérer avec Laskin (41) qu'elle doit être d'au moins 60 cms en amont de la zone malade.

Pour le lieu de l'anastomose et la conduite à tenir vis à vis du segment distal, les opinions sont partagées :

- certains auteurs dont Debray (17), Demole (19), Lennard-Jones (43) pratiquent des hémicolectomies droites associées à la résection intestinale avec anastomose iléotransverse dans les formes d'iléite terminale.

- d'autres avec Glotzer jugent cette résection trop étendue privant l'organisme d'une large surface d'absorption et considérant que les récidives sont plus souvent iléales, ils préfèrent ne pas exclure le colon droit.

En cas de découverte lors d'une laparatomie pour appendicite de lésions de maladie de Crohn typiques, la tendance actuelle est à l'appendicectomie s'il n'y a pas de lésions inflammatoires caecales (Busson, Laskin, Glotzer). Pour certains auteurs cependant, ce geste favoriserait l'apparition de fistules.

TRAITEMENT DES COMPLICATIONS

" Occlusion

Les occlusions aigües nécessitent le plus souvent un geste chirurgical radical et rapide mais dans certains cas un traitement préopératoire médical et en particulier corticoïde peut faciliter la tache du chirurgien.

" Fistules

Les fistules doivent bénéficier d'un traitement médical préalable à toute excision en excluant les corticoïdes (Glotzer). En effet, les fistules sont souvent créées par des abcès qui se vident dans les organes creux voisins, mais de façon incomplète et il persiste toujours un reliquat purulent non drainé qui induira la récidive.
Le traitement aux corticoïdes favorise souvent le développement d'une masse inflammatoire avec le risque de rupture et de péritonite.
Les fistules, les fissures et les abcès anaux qui se retrouvent dans près de 50 % des cas de maladie de Crohn, surtout lors des formes coliques, doivent être drainés par voie externe sous peine d'un risque d'extension du processus suppuratif et de complications locorégionales.
Les soins postopératoires doivent être minutieux pour éviter la fermeture prématurée de l'abcès. En cas de perforation assez rare cependant en péritoine libre, la résection de l'intestin malade doit être préférée à la simple fermeture de la perforation.

Au total, la chirurgie semble avoir atteint ses limites dans le traitement de la maladie de Crohn et c'est des découvertes médicales tant physiopathologiques qu'étiologiques et thérapeutiques qu'il faut attendre surtout des progrès. Néanmoins, la résection aujourd'hui préférée par la majorité des auteurs

apporte une amélioration sensible des conditions de vie mais n'évite pas la survenue de récidives dans 50 % des cas. La transplantation proposée par quelques auteurs redonnera peut-être un renouveau au traitement chirurgical de la maladie de Crohn.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Observation n° 1

Monsieur B. Haîm - 25 ans

Il s'agit d'un jeune marocain de 25 ans, dont les premiers troubles intestinaux remontent au mois de Septembre 1970 et associent des douleurs épigastriques à type de coliques et une diarrhée qui monte rapidement au chiffre de 9 à 11 selles par jour dont 4-5 nocturnes, des arthralgies touchant les articulations distales et un amaigrissement de 8 kgs en septembre 1971 soit 12 mois après le début des troubles.

Les antécédents du malade ne révèlent qu'un traumatisme crânien sans perte de connaissance en 1964 et on ne note aucune allergie quelconque chez un malade qui ne boit pas et fume environ 15 cigarettes par jour. Il n'existe pas de cas semblables dans la famille.

Depuis septembre 1970, de nombreux traitements symptomatiques ont été essayés parmi lesquels on relève des anticholinergiques, antiinflammatoires digestifs, antiseptiques intestinaux, antispasmodiques sans qu'aucun résultat ne soit obtenu et qui sont arrêtés spontanèment par le malade.

En juillet 1971, le malade accepte finalement une hospitalisation dans le Service du Professeur Bader à l'Hôpital Henri Mondor de Créteil.

A son entrée dans le service, l'état général du malade est un peu altéré avec un amaigrissement de 8 kgs en 10 mois, un nombre de selles oscillant entre 8 et 14 par 24 heures pour un poids quotidien de 300-750 g. Il n'y a pas de réaction fébrile. On se trouve donc devant une diarrhée chronique dont il faut faire le diagnostic.

Divers examens sont demandés :

- examen coprologique. Il montre l'absence de stéatorrhée, l'absence de germes et de parasites dans les selles. Le transit est modérément accéléré : épreuve au carmin : lère selle : 8h 30 après l'absorption du colorant, dernière selle : 30 heures parès.

- examens biologiques
  - La protidémie est noramle (69 g/l) avec cependant une légère élévation des IgG (voir tableau), et en particulier de l'α_2 globuline. L'albumine est à 32 g/l et on ne constate pas d'immunoglobuline pathologique.
  - N.F.S. : il existe à l'entrée une hyperleucocytose à 13600 mais pas d'anémie. La VS est accélérée : lère heure : 52 - 2ème heure : 80
  - Calcémie : 101 meq/l
    Amylasémie : 70 u s/100 ml
    Hyperglycémie provoquée normale
  - L'absence de stéatorrhée, de modification de la glycémie et de la protidémie permettent d'éliminer un syndrome de malabsorption.

- examens radiologiques
  - Un lavement baryté est pratiqué qui révèle une absence d'injection de tout le colon droit et un aspect inflammatoire de la muqueuse du colon transverse droit.
  - Le transit du grêle montre des aspects de type fonctionnel sur l'estomac qui se vide mal, sur le duodénum également atone et sur l'ensemble du grêle mais l'anomalie majeure porte sur le caecum qui est très scléro-atrophique, ne mesurant pas plus de 3-4 cms de haut, et présente une rétraction en goutte du bas-fond caecal. La dernière anse iléale est dilatée et se termine en bec d'oiseau au niveau d'une valvule de Bauhin un peu sténosée.

On expose donc à ce stade le problème du diagnostic d'une tuberculose iléo-caecale ou d'une maladie de Crohn à localisation colique.
Une rectoscopie pratiquée fin septembre montre une muqueuse modérément congestionnée sans lésions de rectite ni d'hémorragie et les biopsies rectales une

anorectite | non spécifique.
Devant l'incertitude diagnostique, l'atteinte unisegmentaire et les aspects scléroatrophiques du caecum, il est tenté un traitement antituberculeux pendant deux semaines qui n'entraîne pas d'amélioration.

Le problème est donc revu à la lumière de deux autres examens :

- des biopsies duodénales ayant montré une atrophie de la muqueuse duodénale avec un aspect inflammatoire et de nombreuses cellules mononucléées et lymphoplasmocytaires de caractère non spécifique.
- un nouveau lavement baryté qui montre des micro-ulcérations siégeant sur le colon transverse et le sigmoïde, et l'existence de lésions pluri-segmentaires.

Le diagnostic d'iléocolite granulomateuse est donc posé et un traitement à la Salazopyrine entrepris, mais comme il n'entraine aucune amélioration et est de plus en plus mal toléré, on décide de tenter une BCG thérapie.
Le traitement est débuté en septembre 1971 selon le protocole de Geoffroy et se poursuit pendant deux mois au cours desquels :

- le nombre des selles n'a pas varié (6-9/jour)
- la température reste normale
- l'appétit est bon, l'état général satisfaisant.

Le malade quitte l'hôpital le 17-9-71 et reprend son travail bien qu'il persiste une certaine sensibilité de la fosse iliaque droite et que le poids ait diminué de 4,4 kgs en deux mois.
L'évolution biologique n'est pas très favorable : il apparaît en effet une augmentation progressive du syndrome inflammatoire.

Date	N F S		VS	Electrophorèse						Poids
	GB	GR		Pr.	Alb.	$\alpha 1$	$\alpha 2$	β	γ	
10-9	8000	4,94 M	35-59	69	32	2	10	9	14	46,500
16-8	L:28%									
23-11	18200 L:19%	4,54 M	48-70	60	19	5	11	10	15	42,100

Le soir de la 9ème scarification, alors que jusque là l'état local était resté très satisfaisant, une réaction fébrile à près de 40° C apparaît. On décide alors devant cette réaction importante et devant la stabilité de l'état général d'arrêter la BCG thérapie et le malade est réhospitalisé. Le 30 novembre un nouveau lavement baryté montre l'apparition de micro-fistules de la paroi colique, des lésions plus évoluées, sténotiques au niveau du colon transverse, deux images de fistules caecales et une dernière anseiléale très rétrécie avec une dilatation d'amont importante.

Un traitement au synacthène retard est mis en oeuvre le 24 novembre 1971 à la dose de une ampoule tous les deux jours, associé à du Calcibronat et de l'atropine deux fois par jour, jusqu'au 7 décembre 1971, date à laquelle le synacthène retard est remplacé par du synacthène simple.

Pendant cette période :

- nette amélioration sur la douleur : il ne persiste que quelques contractions avant les selles.
- nombre de selles inchangé : 4-9/jour.
- poids des selles inchangé : 475-750 g/l
- un épisode subocclusif.

Sous synacthène simple, à la dose de deux ampoules par jour :

- le nombre des selles baisse et se stabilise vers 3 selles/jour pour un poids de 600 gr en moyenne ; les selles deviennent pâteuses et régulièrement réparties dans la journée.
- le malade reprend 2 kgs en un mois.
- l'état général est bon.

Ce malade a donc subi en deux mois 9 séances de BCG thérapie. Si l'état général s'est révélé inchangé pendant ce traitement, on n'a pas constaté d'amélioration sur le transit, le poids, la biologie qui ont même eu tendance à se détériorer. La tolérance au traitement, bonne localement pendant deux mois, a cependant occasionné un accident fébrile à la 9ème scarification qui a entraîné l'arrêt du traitement.
La BCG thérapie n'a donc pas donné les résultats espérés chez ce malade dont l'état général était très altéré.
Par contre, l'ACTH de synthèse a bien jugulé la poussée aigüe de la maladie.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

Observation n° 2

Madame P. Janine - 37 ans

Le début de la maladie remonte à 1962 et se manifeste par de la diarrhée (jusqu'à 6-7 selles par jour) et un amaigrissement de 4 kgs en un an, sans douleurs ni asthénie particulière. Le diagnostic est fait en 1963 sur un transit du grêle et on débute un traitement à la Salazopyrine.
Mais devant l'apparition d'une intolérance à ce produit, la malade est mise au Cortancyl (10 mg/j) pendant un an et au Rimifon (450 mg/j) pendant cinq ans. Ce traitement entraine une amélioration nette sur le nombre des selles qui tombent à 1-2/jour et deviennent de consistance pâteuse. Des douleurs rachidiennes obligent à l'arrêt du traitement corticoïde.
Jusqu'en 1967, l'état général est bon. Puis des signes de récidive réapparaissent ; diarrhée (4-5 selles/j), amaigrissement de 5 kgs, douleurs épigastriques post-prandiales à type de brulures évoquant une gastrite qui est confirmée par un transit gastroduodénal.
Fin 1968 des douleurs abdominales à type de crampes épigastriques apparaissent, irradiant à tout l'abdomen et aux lombes, suivis de bruits de filtration et de débacle diarrhéique. Un tel syndrome se reproduit 4 fois dans l'année. Hospitalisée dans le service du Pr Caroli, le Rimifon est arrêté et un traitement alternant Intétrix et Entérovioforme institué. Le transit s'améliore alors avec alternance de 1-2 selles/j tantôt normales, tantôt diarrhéiques. Un transit du grêle fait en juin 70 montre un string-sign très net sur la dernière anse iléale avèc une dilatation d'amont sur 30 cms.
En octobre 1971, une nouvelle récidive avec altération de l'état général entraine l'hospitalisation dans le service du Pr Bader. Un lavement baryté, outre un bas-fond caecal rétracté et l'alternance de sténoses et de dilatations de la dernière anse iléale déjà vues, retrouve un trajet fistuleux de 4 cms ne semblant pas faire communiquer deux anses grêles.

Il n'existe aucune manifestation cutanée, articulaire, ou occulaire mais un discret hippocratisme digital. La rectoscopie et les biopsies rectales sont normales. Il existe une hypoprotidémie à 50g/l avec hypoalbuminémie.

La NFS est normale, la VS à 10 à la première heure. Un examen fonctionnel des selles révèle une maldigestion des fibres musculaires et de l'amidon. Un traitement au Synacthène Retard à la dose de une ampoule tous les deux jours est entrepris le 6-11-71 et la malade sort à sa demande le 18 novembre 1971 après avoir enregistré une nette amélioration sur le poids, le nombre et la qualité des selles, sur l'appétit, avec un traitement associant :

- Synacthène 3 fois par semaine
- Valium 10 mg, 1 comprimé
- Surmontil 3 comprimés
- Gélusil 2 comprimés

- Le 27 novembre 1972, la malade est réhospitalisée à la suite d'un syndrome occlusif accompagné de douleurs épigastriques à type de brulures qui entrainent rapidement une anorexie.
Une TGD élimine un ulcère.
- on décide alors devant :
  . l'inefficacité du traitement au Synacthène
  . le nombre de selles stationnant à 3-5/j.
  . l'amaigrissement accentué
  . l'anorexie
  . le syndrome douloureux et subocclusif à répétition

de faire pratiquer une intervention chirurgicale le 20 décembre 1972 par le Pr Julien après arrêt du Synacthène le 2 décembre 1972.
A l'ouverture de l'abdomen, on note deux zones de sténose situées à 20 et 40 cms de la valvule de Bauhin et séparées par des zones de dilatation, dans lesquelles l'anatomo-pathologiste trouve de nombreuses zones ulcérées.
Le mésentère est le siège d'un processus inflammatoire important avec une hypertrophie ganglionnaire. Le colon droit est un peu inflammatoire mais sans lésions macroscopiquement visibles. Il est pratiqué une hémicolectomie droite

accompagnée d'une exérese de 60 cms d'iléon. Anastomose iléotransverse droite termino-terminale.

Les suites opératoires sont simples, sans complications fistuleuses. Le nombre de selles tombe à 2-3/j ; la première étant moulée ; il n'y a pas de fièvre ; il persiste une légère douleur du flanc droit.

La malade sort le 6 janvier 1972 pour aller en maison de repos avec un traitement anti-inflammatoire.

Chez cette malade atteinte d'une maladie de Crohn connue depuis 1962 et compliquée de fistule et de sténose iléale importante, l'ACTH a été inefficace et on a dû recourir à l'intervention chirurgicale. Ce résultat confirme les échecs relevés dans la littérature pour le traitement des formes avec fistules par la corticothérapie.

TRAITEMENT			6-11 ACTH 2-12				20-12 : Chirurgie		
DATE	9-10	22-10	26-10	8-11	29-11	6-12	11-12	21-12	3-1
POIDS (kgs)	36,7	37	35,5			37			
SELLES nb/j	6-7				3-4	3-5			2-3
PROTIDES (g/l)	55				54		50		
GR.	4,89			4,32	4,24			5,55	4,46
GB.	11200			18200	7300			21700	7200
HB.	12,7			11,8	11,8			16,3	14,3
HT.	40,8			37,6	37,1			48	41,9
PN.	65			61	85			90	61
PE.				1					2
PB.									
L.	28			20	10			8	30
M.	7			8	5			2	7
V.S.	10-27								

Observation n° 3

Monsieur D. Jean - 46 ans

Le début des troubles remonte à 1966 quand apparaissent une fois par mois des crises douloureuses hypogastriques sans autres signes, ni vomissements, ni diarrhée, ni fièvre ni altération de l'état général.

En janvier 1970, les crises dont la périodicité reste la même deviennent plus longues, plus intenses, accompagnées de 10 à 12 selles diarrhéiques par jour et de vomissements. A l'occasion d'une de ces crises en mars 1970 une appendicectomie est réalisée qui découvre un appendice sain mais une dernière anse iléale épaissie et inflammatoire. Le diagnostic n'est alors pas porté et le malade ne reçoit pas de traitement. Un lavement datant de fin 1970 révèle déjà une dernière anse grêle iléale d'aspect tubulé.

A partir de juin 1971, les crises deviennent de plus en plus fréquentes (3/mois) et plus violentes et amènent l'hospitalisation à la clinique de Champigny du 27 septembre au 10 novembre 1971.
Parmi les nombreuses explorations radiologiques effectuées alors, une UIV révèle une lithiase droite rénale et deux anses grêles dilatées, un TGD un estomac en cascade, le lavement baryté une progression normale jusqu'au bas-fond caecal avec un passage difficile dans la dernière anse iléale qui est rigide, tubulée tandis que le caecum est rétracté et manque de souplesse. Le diagnostic d'iléocolite de Crohn est alors posé.

M. D. ressort avec un traitement associant :
- Solupred 2c/j
- Salazopyrine 8c/j
- Novismuth 3/j

Le 19 octobre 1971, un épisode occlusif avec vomissements, ballonements abdominaux durant quelques heures puis cédant avec des gargouillements entraine l'hospitalisation dans le service du Pr Germain.
L'état général à l'entrée est très altéré : le malade a perdu 11 kgs depuis 1966 (il pèse alors 62 kgs), la température est à 37°4, mais on ne constate ni fistule, ni masse abdominale, les selles sont au nombre de 7-8/j.
On essaie alors de juguler médicalement la poussée aigüe par une rééquilibration électrolytique, une aspiration digestive et une antibiothérapie associant :

- Atropine $\frac{1}{2}$ mg 2 fois par jour
- Calcibronat 5 ml/jour
- Totapen 1g,50/jour

Une rectoscopie pratiquée le 3 novembre 1971 révèle une anite, des hémorroïdes et une fissure anale superficielle qui est biopsée et ne montre qu'une légère inflammation sous-muqueuse non spécifique. Le reste du rectum est normal.

Devant la persistance des symptômes, la perte de poids continuelle (59 kgs en novembre 1971) et l'altération de l'état général, il est décidé d'intervenir chirurgicalement le 12 novembre 1971 (Pr Germain). L'hémicolectomie droite et l'exérèse d'un mètre de grêle montrent à l'examen anatomopathologique l'existence de deux foyers lésionnels distincts, l'un juxta valvulaire, l'autre à 80 cms de la valvule de Bauhin, et séparés par des zones saines à limites nettes. Le Mésentère est le siège d'une sclérolipomatose importante et englobe de nombreux ganglions. Les prélèvements effectués sur la coupe iléale, sur le colon et la zone apparemment saine entre les deux foyers lésionnels ne montrent cependant aucune lésion évocatrice de maladie de Crohn.

Les suites opératoires sont simples, à part un pneumopéritoine dû à un cathétérisme sous-clavier traumatisant.
Le nombre des selles tombe à 3/jour pour un poids de 310-500 gs au lieu de 700-1000 gs.
Le malade reprend 3 kgs en un mois et demi et une activité satisfaisante 2 mois après l'intervention.

Observation n° 4

Monsieur Z... - 24 ans

Les premiers symptômes apparaissent en 1967, avec des douleurs épigastriques postprandiales sans périodicité et des troubles du transit à type de constipation et de diarrhée alternés. De 1967 à 1969, l'état général se détériore progressivement, le poids diminue (75 à 69 kgs en 2 ans) et à l'occasion de rectorragies, une rectoscopie découvre une fistule anale qui est drainée et fermée. Des explorations radiologiques sont faites à ce moment et sont considérées comme normales.

De 1969 à 1971, les douleurs épigastriques sont de plus en plus intenses avec des paroxysmes siégeant surtout dans la fosse iliaque droite et s'associant à des vomissements, une asthénie, un amaigrissement et finalement un syndrome de Koenig typique se dessine.
Pendant toute cette période, il ne reçoit aucun traitement, et se décide finalement en août 1971 à se faire hospitaliser.
Son transit est alors de 4-6 selles liquide fécales non acqueuses, non sanglantes quotidiennes dont une ou deux nocturnes. Les douleurs épigastriques sont constantes et semblent se calmer par la flexion en avant.
La palpation de l'abdomen, douloureux au niveau de la fosse iliaque droite ne retrouve pas de masse abdominale. L'examen général est négatif à part quelques ganglions inguinaux, un pityriasis versicolor. Le poids est de 51 kgs soit 24 kgs en moins qu'en 1967. Un examen psychiatrique montre un conflit névrotique sévère, responsable d'un syndrome dépressif. Le diagnostic est fait sur un lavement baryté qui objective une rigidité de la dernière anse iléale qui est hétérogène, une rétraction du caecum avec des images d'ulcérations et des flammèches périintestinales évoquant des trajets fistulisés. Il existe en outre une atteinte inflammatoire importante de tout le colon ascendant jusqu'à l'angle droit.
On instaure un traitement par la Salazopyrine à la dose de 8 comprimés par jour pendant une période de 10 jours ; le transit ne s'améliore pas, il

existe des poussées fébriles à 38°, l'amaigrissement continue, majoré par un refus d'alimentation et des problèmes psychiatriques importants.

Devant l'état cachectique du malade, et malgrès l'avis des chirurgiens qui voudraient opérer, on instaure un traitement par le BCG et la psychothérapie. En effet, les lésions radiologiques semblent trop peu étendues pour justifier la mutilation d'une hémicolectomie droite et d'une exérèse du grêle sur un terrain très affecté physiquement et psychiquement.

Le 9 septembre, on démarre la BCG-thérapie selon le protocole établi par Geoffroy, associé à un traitement antidépresseur : Anafranil et Nozinan IV.

Très rapidement l'état général s'améliore ; reprise de l'appétit, disparition du syndrome douloureux, diminution du nombre de selles à 3/jour et de leur poids, disparition du syndrome dépressif. Les anomalies biologiques (hypoalbuminémie : 26g/l ; hyposidérémie hypochromie) sont corrigées par des perfusions de sang et d'albumine.
Le malade sort le 21 septembre 1971.

Mais cette amélioration est de courte durée et le 11 novembre, le malade est de nouveau hospitalisé : depuis trois semaines l'amaigrissement a repris, des douleurs épigastriques postprandiales puis des coliques accompagnées d'un gonflement de la fosse iliaque droite réapparaissent, le transit reste inchangé (3 selles par jour). On note une petite réaction fébrile le 16-11 soit trois jours après une scarification, et qui cède incomplètement sous 2g d'aspirine.
Devant l'inefficacité de la BCG-thérapie, celle-ci est arrêtée et un traitement par le Synacthène est commencé à raison d'une injection tous les deux jours le 20-11-71 ; l'amélioration est spectaculaire dès la première injection.

Le 10 janvier 72, le nombre des selles est tombé à 1/jour, pâteuse, il n'y a plus ni douleur ni fièvre, le malade a repris 10 kgs mais se sent encore légèrement fatigué.
Le malade est revu régulièrement en consultation et le traitement par le Synacthène continué à la dose de deux ampoules par semaine jusqu'en avril 1972, date à laquelle il est arrêté devant l'excellent état général de M. Z...

Au début du mois de juillet, la réapparition de selles liquides (4/j), d'épisodes subocclusifs, d'amaigrissement entraine la reprise du traitement par le Synacthène simple à la même dose et au bout d'un mois et demi de traitement, on tente un nouvel arrêt de celui-ci.
L'état général du malade, qui s'était amélioré, se détériore à nouveau et le 20-9-72, M. Z... reprend son traitement par l'ACTH synthétique.

DATE	1967	15-08-71	6-09-71	9-09 13-II BCG	20-11 10-1-72 ACTH
POIDS (kgs)	75	55	49	49 → 51	51 → 61
SELLES nb/j		4-6		6 → 3	1 → 1 liquide pâteuse
SELLES poids (gr)		4-500			200
PROTIDES Albumine		52 g/l 26 g/l			

Chez ce malade présentant une iléocolite granulomateuse, les traitements par la Salazopyrine et la BCG thérapie ont échoué et seul l'ACTH a amélioré son état général et les signes cliniques qu'il présentait. Cependant toute tentative d'arrêter le traitement s'est soldée immanquablement par une rechute.
Ce cas peut donc être considéré comme un succès à mettre à l'actif du traitement par l'ACTH avec la restriction dûe à la nécessité de continuer la prise du médicament à doses réduites.

Observation n° 5

Madame T... Gabrielle - 69 ans

L'histoire de la maladie de cette femme de 69 ans, débute en mars 1971 par des douleurs abdominales diffuses et des selles liquides, qui sont étiquetées de colite. En novembre 1971, une asthénie, un amaigrissement progressif et 4à 5 selles par jour diarrhéiques, glaireuses, ne comprenant pas de sang, amènent la malade à se faire hospitaliser dans le Service du Professeur Bader le 28 février 1972.

A son entrée, il existe :

- amaigrissement de 10 kgs en un an
- 5 à 6 selles par jour de 180 g de poids avec glaire, pas de sang
- asthénie, pas de douleurs abdominales, ni vomissements
- fébricule à 38°2.

. dans les antécédents, on retrouve essentiellement une crise de cholécystite aigüe, une hystérectomie totale, une appendicite aigüe en 1951.
. L'examen retrouve un point douloureux de l'hypochondre droit, des arthralgies spontanées aux épaules, genoux et articulations métacarpophalangiennes, un discret hippocratisme digital.
. Des explorations radiologiques sont effectuées en début d'hospitalisation. Le lavement baryté objective alors des lésions coliques, au niveau de la charnière recto-sigmoïdienne et de l'angle gauche colique à type de diverticules, de spasme en pile d'assiettes, et de micro-ulcérations en bouton de chemise au niveau de l'angle gauche surtout.
Le TGD est normal, une cholécystographie révèle une grosse lithiase vésiculaire.
. Parmi les examens paracliniques :

- l'examen des selles montre qu'il s'agit de selles de fermentation avec une stéatorrhée importante, donc d'une insuffisance de digestion.
  Le transit est accéléré :
- hypo-calcémie à 82 mg/l

- hypocholestérolémie (1,28 g/l)
- hypoalbuminémie (23 g/l)
- les examens parasitologiques de selles sont négatifs. Ces éléments évoquent alors le diagnostic de colite ulcéreuse mais l'insuffisance digestive, les arthralgies plaident en faveur d'une maladie de Crohn.

Un transit du grêle est effectué qui ne révèle aucune anomalie majeure.
Un traitement à la Salazopyrine est institué à la dose de 8 comprimés par jour.
Trois jours après son début, on note :

- une disparition des douleurs articulaires
- la diminution du nombre de selles à 2/jour en une semaine
- la disparition du fébricule.

Une tentative d'arrêt de ce traitement s'est tout de suite soldée par un accroissement du nombre de selles.
Les examens visant à explorer le grêle se révèlent négatifs : transit du grêle, biopsies, test au xylose, cependant que persistent la stéatorrhée et la maldigestion.

La malade sort le 5-3-72 avec un traitement qui associe 4 comprimés de Salazopyrine et un régime sans résidus. Son état général s'améliore nettement, et elle reprend 1 kg, a une selle pâteuse par jour.
Un mois plus tard, elle a repris 3 kgs, son transit est normal avec une selle par jour, elle n'a pas de fièvre et son appétit est excellent.

Au total, il s'agit donc d'une femme de 69 ans présentant depuis 2 ans un syndrome évoquant une maladie de Crohn colique dont la preuve histologique n'a pas été faite et chez qui le traitement par la Salazopyrine a réussi mais doit être continué en permanence à dose réduite.

Observation n° 6

Madame CH... Françoise - 34 ans

En 1965, Mme CH... voit apparaître un syndrome dysentérique formé de 8-10 selles par jour, sanglantes, et glaireuses. Une rectoscopie fait poser le diagnostic de rectocolite hémorragique et les troubles cessent après un traitement associant Betnesol et Salazopyrine.

De 1965 à 1969, la malade est gênée à plusieurs reprises par des évacuations anormales sanglantes guéries à chaque fois par un traitement à base de Quilaxine et d'Entercine.

En février 1972, un nouvel épisode de rectorragies sans absorption médicamenteuse préalable autre que celle de Transital car elle était constipée, entraine l'hospitalisation dans le service du Pr Bader.
L'examen est alors normal : un lavement baryté conclue à l'intégrité du colon, une rectoscopie révèle une anite hémorroïdaire et les examens parasitologiques sont négatifs, ainsi qu'une coloscopie effectuée jusqu'à 50 cms.
Le diagnostic de rectocolite hémorragique semble donc écarté, les épisodes diarrhéiques sont mis sur le compte de la fausse diarrhée des constipés et on soulève pour expliquer les hémorragies l'hypothèse d'une poussée hémorroïdaire ou d'un polype.
Mme CH... sort le 16 mars 1972 avec un traitement contre la constipation.

En mars 1972 des selles pâteuses font leur apparition, non sanglantes, non glaireuses, d'abord diurnes et au nombre de 3-4/jour puis 7 à 8 selles nocturnes accompagnées de douleurs anales, de coliques abdominales et de fièvre. Le médecin traitant prescrit de la Quixaline et de l'entercine et le nombre des selles régresse.
Mais devant l'apparition d'un fébricule à 38°C, une perte de 3 kgs en un mois et la persistance de cette diarrhée, la malade est hospitalisée de nouveau le 21 avril 1972.

L'examen clinique retrouve seulement une anémie légère avec hypochromie sans baisse de la siderophylline totale, une augmentation des globulines.
La lecture des clichés d'un lavement baryté révèle alors la présence d'irrégularités pouvant évoquer des ulcérations superficielles au niveau de la muqueuse colique et notamment transverse.
Le fébricule persiste et il existe un état infectieux (Leucocytose à 17400).
Une rectoscopie ne révèle ni fistule ni rectorragie mais une zone douloureuse latéro-anale gauche apparait bientôt qui résiste au traitement antibiotique et se fistulise dans le rectum.

Le diagnostic de Colite Granulomateuse est alors porté sur :

- la bipolarité des lésions : anale et colique
- la diarrhée importante glaireuse et purulente mais non hémorragique.
- l'altération de l'état général et le syndrome infectieux.
- les lésions radiologiques.
- la négativation de la cuti-réaction à la tuberculine.

La malade est mise sous Totapen en perfusion et reçoit de la Salazopyrine per os et le 8-5-72, devant l'amélioration de l'état général, ces perfusions sont arrêtées et remplacées par une association de Gentalline et de Colimycine IM cependant que la fièvre persiste à 38° C et que le transit reste inchangé.

Mais dès le 12-5-72, l'état empire à nouveau avec la persistance de la diarrhée et de la fièvre, un amaigrissement continuel (-3kgs), des douleurs importantes des deux fosses lombaires, l'apparition d'un subictère conjonctival, ce qui évoque une complication hépatique et en particulier des abcès miliaires.

Devant l'inefficacité du traitement médical, et cet état alarmant, il est décidé de recourir à la chirurgie et la malade est opérée le 19-5-72.

Le chirurgien confirme le diagnostic en découvrant :

- un grêle normal (sans fistules)
- un colon droit épais, inflammatoire, hypervascularisé ; le colon transverse est également atteint, l'angle gauche est respecté mais le colon gauche présente des lésions jusqu'au sommet de l'anse igmoïde où l'arrêt des lésions est net et brutal.

A l'ouverture de la pièce, la muqueuse a un aspect pavé avec des ulcérations longitudinales et transversales très typiques de la maladie de Crohn.
La fistule est mise à plat.
Une thrombose hémorroïdaire est réséquée. On pratique alors une colectomie totale avec iléostomie, abouchement du colon sigmoïde à la peau dans la fosse iliaque gauche.
Les suites opératoires sont simples, et après une réanimation soigneuse de quelques jours, la cicatrice de médiane est propre mais il existe des problèmes cutanés au niveau de l'iléostomie. Les selles très liquides entrainent un traitement au Questran et Mme CH... revient dans le service du Pr Bader avec un état général un peu amélioré et un comportement plus dynamique bien que son poids reste stationnaire. Il est à noter qu'il n'y a pas eu de poussée thermique depuis l'intervention. Enfin devant la fin du problème aigü, la malade est transférée en service de convalescence diététique.

Observation n° 7

Monsieur Paul L... - 48 ans

Depuis quelques années, Monsieur L... a 3à 4 fois par an des épisodes pathologiques digestifs qui associent des douleurs abdominales, à type de pesanteur, des ballonnements abdominaux sans troubles du transit ni fièvre. Sous traitement par le Bismuth, ces épisodes cèdent rapidement.

A la suite d'un épisode douloureux auquel s'associe l'apparition de glaires survenant en dehors des selles, sans présence de sang, le malade est hospitalisé au Centre Médico-chirurgical de la Porte de Choisy par le Docteur Mombet le 9 octobre 1970.

L'état général est bon, le poids stationnaire (79 kgs). Un lavement baryté et un transit du grêle ne révèlent aucune anomalie.
Par contre, le TR révèle une masse indurée de la paroi postérieure du rectum qui est vérifiée par une rectoscopie. Il s'agit d'une fissure de la paroi postérieure de l'anus qui laisse sourdre du pus, d'une cavité assez importante entourée de sclérose. La paroi rectale est très rétrécie. Il est pratiqué une biopsie rectale au niveau de la fistule : aspect de lésion granulomateuse sténosante, soit une maladie de Crohn bien qu'il n'existe pas de formations folliculaires.

C'est ce dernier diagnostic qui est retenu et on institue un traitement à la Salazopyrine 12 c/jour. Le malade est suivi régulièrement et tandis que la fistule ne se referme pas pendant un an malgré la Salazopyrine, puis un traitement au Cortancyl, le nombre des selles augmente à 3-4 par jour tout en restant moulées. En février 1972, nette amélioration avec cicatrisation quasi complète et en avril 1972, le nombre des selles est de 2/jour, l'état général excellent et les lésions rectales sont cicatrisées, le rétrécissement scléreux est peu perceptible.

Au total, il s'agissait d'une localisation rectale de Maladie de Crohn qui n'avait pas un potentiel évolutif important et a bien répondu sous traitement à la Salazopyrine et au Cortancyl.

CONCLUSIONS

Notre série de malades porte sur 7 cas.

La légère prédominance du sexe masculin confirme la littérature (57 % pour 59%) de même que ce sont les adultes jeunes entre 20 et 30 ans qui sont les plus touchés (57 %).
La localisation la plus fréquente est l'iléocolite (57 %) pour une atteinte purecolique et trois anorectales (43 %).
Deux de ces malades ont subi une appendicectomie antérieure.
Par l'ensemble de ces données, notre série de cas reflète assez fidèlement celles relevées dans la littérature.
Les traitements mis en oeuvre ont utilisé séparément ou en association la Salazopyrine, la corticothérapie, (surtout l'ACTH), la BCG thérapie, et la chirurgie. Aucun malade n'a été traité par les immunosuppresseurs.

LA SALAZOPYRINE

Elle a été utilisée à un moment ou à un autre par tous les malades :

- la dose d'attaque était de 8 à 12 comprimés par jour.
- la dose d'entretien était de 4 comprimés par jour en moyenne.

Sur 7 cas, résultats à long terme :

- 1 - ; arrêt au bout de 8 jours pour intolérance du médicament.
- 3 - ; traitement inefficace.
- 3 - ; amélioration initiale.

Sur 3 cas, résultats à long terme :

Il s'agit de 3 cas ayant répondu favorablement initialement.

- 1 - ; nécessite une dose d'entretien de 4 comprimés par jour avec récidive à toute tentative d'arrêt du traitement.
- 1 - ; guérison durable avec fermeture d'une fistule anale.
- 1 - ; aggravation secondaire ayant nécessité une intervention chirurgicale.

Dans tous les cas, la Salazopyrine a été le premier traitement appliqué à la maladie. Bien que dans notre courte série nous n'ayons obtenu que 3 résultats positifs sur 7 à court terme, et 2/7 à long terme, on peut cependant considérer la Salazopyrine, en accord avec les différents auteurs l'ayant utilisée, comme un des traitements intéressants de la maladie de Crohn.

LA CORTICOTHERAPIE

5 cas ont bénéficié de la corticothérapie :

- 3 - ; ACTH seul sous forme retard puis sous forme simple.
- 2 - ; en association à la Salazopyrine.

La dose ACTH utilisée a été de 1 ampoule (0,5 mg) tous les 2 jours.

Les résultats à court terme confirment ceux de la littérature :

		JONES 30 cas	COOKE 89 cas	SPARBERG 58 cas	Moyen. Litter. 177 cas	Série person. 5 cas
A court terme	Amélioration	73 %	75 %	97 %	81 %	4/5
	Pas de changement	17 %	24 %	3 %	15 %	1/5
	Aggravation	10 %	0 %	0 %	3 %	0/5
A long terme	Cas opérés	46 %	20 %	35 %	34 %	2/5
	Résultats positifs	48 %	71 %	65 %	61 %	3/5

Les résultats à long terme recoupent également de très près ceux des auteurs cités.

Il est à remarquer que dans les cas traités par l'ACTH, nous avons obtenu 100 % de résultats positifs à court terme et 66 % à long terme. Il s'agissait de cas particulièrement rebelles où des traitements par la Salazopyrine et

la BCG thérapie avaient échoué et où les malades présentaient un état général très précaire.
Au vu des résultats tant initiaux qu'à long terme, il semble donc que l'ACTH soit à l'heure actuelle une des meilleures thérapeutiques de la maladie de Crohn.

LA BCG THERAPIE

Deux cas ont été traités par le BCG suivant le protocole établi par Geoffroy et Coll.
Il s'agissait de deux cas très comparables d'iléocolite étendue chez des sujets jeunes (20 et 24 ans), chez qui un traitement par la Salazopyrine s'était révèlé inefficace.
Dans les deux cas le début avait été marqué par une amélioration, très nette dans un cas avec reprise de poids, diminution du nombre de selles de 8 à 3/jour, cessation des douleurs, reprise d'activité, et moins nette mais sensible dans le deuxième cas.
Cependant, la fin du 2ème mois de traitement a été marquée chez l'un par une rechute avec reprise des douleurs, amaigrissement, reprise de la diarrhée et chez l'autre par un accident fébrile important le lendemain d'une scarification.
Le passage chez ces deux malades à l'ACTH retard a permis de redresser la situation. On voir donc que la surveillance des malades sous BCG thérapie doit être sérieuse et comprendre :

- des examens et des clichés pulmonaires fréquents.
- la surveillance du poids et de la température.
- l'étude biologique du dyndrome inflammatoire.

Dans les cas que nous reproduisons, le passage de la BCG thérapie au traitement par l'ACTH s'est fait brutalement, sans transition, du jour au lendemain. Contrairement aux résultats de certains auteurs, il ne s'est produit aucun incident et après un an de recul, l'état général de ces malades est resté satisfaisant.

Il est bien sûr hasardeux de tirer des conclusions quant aux résultats d'une étude de traitement portant sur deux cas, mais même dans la littérature, le nombre de cas publiés est insuffisant pour conclure. La preuve de l'efficacité de ce mode de traitement de la maladie de Crohn reste donc à faire.

AU TOTAL

Il semble donc que dans l'état actuel des choses, le traitement par la Corticothérapie et surtout par l'ACTH de synthèse associé ou non à la Salazopyrine reste le traitement le plus efficace pour la maladie de Crohn.
Les possibilités offertes par la BCG thérapie, très intéressantes pour certains auteurs, n'ont pas été confirmées par l'ensemble de la littérature et par notre étude. Cependant, le petit nombre de cas traités par cette méthode ne permet pas encore à coup sûr de porter un jugement définitif.
Le traitement par les immunosuppresseurs également séduisant, par son principe, ne donne des résultats partiellement positifs que dans certaines formes chroniques.

La maladie de Crohn reste donc en 1972 et cela malgré le nombre et la qualité des travaux qui lui sont consacrés une maladie très méconnue dont le traitement spécifique reste à découvrir.

BIBLIOGRAPHIE

1°) ACKERMAN G. ET NOLAN C.
Adrenocortical responsivness after alternate day cortico-therapy.
- New England Journal of Medecine : 1968, n° 278, p. 405-409.

2°) ANDERSON F.
Régional Enteritis involving the duodenum with chibling of the fingers and steatorrhea.
- Gastroenterology : 1957, n° 32, p. 917.

3°) BARDONER and STOKES
Chronic cicatrizing Enteritis.
- Lancet : 1936, n° 1, p.299.

4°) BENDIXEN G.
Specific inhibition of the in vitro migration of leucocytes in Crohn's Disease.
- Scandinavy Journal of Gastroenterology : 1967, n° 2, p. 214-221.

5°) BOCKUS H.
- Gastroenterology. Ed. 1969, Tome 2, Editeur : W.B. Saunders

6°) BODDAERT J.
Anapathologie de la maladie de Crohn
- Acta Gastroenterology Belga : 1967, n° 30, p. 158-162.

7°) BROHEE G.
ACTH, Cortisone ou salicylate de soude dans la maladie de Crohn.
- Acta Gastroenterology Belga : 1951, n° 14, p. 39-45.

8°) BROMBART M.
Atlas de radiologie clinique du tube digestif.
- Masson, Tome I, 1964.

9°) BROOKE B., HOFFMAN D.C., SWARBRICK E.T.
Azathioprine for Enteritis Regionalis.
- Lancet : 1969, 20 septembre, p. 612-614.

10°) BROOKE B., JAVETT S.L., DAVIDSON O.W.
Further experience with Azathioprine for Crohn's disease.
- Lancet : II, 2, 1970, p. 1050-1053.

11°) CATTAN D.
Thèse, 1964. Paris. Entérite régionale, 35 observations.

12°) CHANOINE M.F.
Traitement de la maladie de Crohn par les dérivés salicylés.
- Archives des maladies de l'appareil digestif : 1961, n° 51, p. 1212-1217.

13°) CHANOINE M.F., JADOT R.
Symposium sur la maladie de Crohn.
- Acta gastroenterologica Belga : 1960, n° 23, p. 1-103.

14°) COOKE W.T.
Corticosteroid and corticotrophin therapy in Crohn's disease.
- Gut : 1970, n° 11, p. 921-927.

15°) CRISMER R., DELFORGE M.
Traitement de la maladie de Crohn par la BCG thérapie.
- Archives françaises des maladies de l'appareil digestif : 1971, Tome 60, p. 10-11.

16°) DEBRAY C. ET CATTAN D.
- Médecine et hygiène : 1966, n° 24, p. 1191.

17°) DEBRAY C.
Place et indications thérapeutiques dans la maladie de Crohn.
- Presse Médicale : 1969, n° 69, p. 69-72.

18°) DEHODAR S., MICHENER W.
A study of the immunologic aspects of chronic ulcerative colitis.
- American Journal of clinical pathology : 1969, n° 51, p. 591-597.

19°) DEMOLE M.
Possibilités thérapeutiques dans la maladie de Crohn.
- Praxis : 1965, n° 47, p. 1402-1406.

20°) DRUCKER W.R.
Azathioprine : an adjunct to surgical therapy of granulomatous Enteritis.
- American surgery : 1970, n° 172, p. 618-626.

21°) FERGUSON L.J.
Concepts in the surgical treatment of Regional Enteritis.
- New England Journal of Medicine : 1961, n° 264, p. 748-751.

22°) FIELDING J.F.
Corticosteroïds including ACTH in Crohn's disease.
- Gut : 1969, n° 10, p. 1054.

23°) FORD C.
Psychiatric study of patients with Crohn's disease.
- Journal of Medicine Association (American) : 1969, n° 208, p. 311-315.

24°) GELERNT I.M., PRESENT D.H., JANOWITZ H.D.
Alterations in serum immunoglobulins after resection for ulcérative and granulomatous disease of the intestine.
- Gut : 1972, n° 13, p. 21.

25°) GEOFFROY Y., COLIN R., HECKERSWEILER P., SEGRESTIN M.
Traitement de la maladie de Crohn par le BCG.
- Archives françaises des maladies de l'appareil digestif : 1971, n° 60, p. 293-298.

26°) GEOFFROY Y., COLIN R., HECKETSWEILER P.
Aspects nouveaux du traitement de la maladie de Crohn.
- Revue du praticien : 1971, Tome 21, n° 15, p. 2599-2612.

27°) GLOTZER D.
Prognosis after surgical treatment in Regional Enteritis.
- New England Journal of Medicine : 1967, n° 277, p. 273-279.

28°) GOLDE D.
Aetiology of Regional Enteritis.
- Lancet I : 1968, p. 1144-1145.

29°) GRAY S.J.
Traitement de la maladie de Crohn par l'ACTH.
- Archives of Internal Medicine, 1951, n° 87, p. 646-662.

30°) HILLEMAND B.
La maladie de Crohn du grêle.
- Gazette Médicale de France : 1971, -78;14, p. 2211-2224.

31°) HILLMAND B.
La maladie de Crohn.
- Cahiers du Collège de Médecine : 1969, n° 10, p. 833-855.

32°) JAMES F.
Azathioprine treatment of ulcerative colitis, granulomatous colitis and regional enteritis.
- American Journal of Digestive Disease : 1971, Vol. 16, n° 4.

33°) JANOWITZ H.D.
Mécanismes immunologiques dans la maladie de Crohn.
- Gastroenterology : 1966, 51 -n° 5 part. 2, p. 778-784.

34°) JONES J.H., LENNARD JONES J.E.
Corticosteroids and corticophin in the treatment of Crohn's disease.
- Gut : 1966, n° 7, 181-187.

35°) JONES J.H.
Experience in the treatment of Crohn's disease of the large intestine.
- Proceeding of the Royalty Society Medicine : 1971, 64, p.171..

36°) JONES R.A.
Immunosuppressive therapy in Crohn's disease.
- Gut : 1966, n° 7, p. 448-452.

37°) KASPER H.
Azathioprine behandlung bei Enteritis Regionalis.
- Deutsch. Med. Wochen : 1970, 95, p. 1261-1262.

38°) KIRSNER
ACTH in sever chronic regional enteritis.
- Gastroenterology : , 20, p. 229-233.

39°) KYLE J.
Surgery of Regional Enteritis.
- Austr. N.Z. Journal of Surgery : 1964, 24, p. 116-122.

40°) LAMBERMONT J.
Agents immunosuppresseurs dans l'iléite granulomateuse.
- Presse Médicale : 1970, 78, p. 889-890.

41°) LASKIN M.
Surgical management of Crohn's disease.
- Canad. Med. Ass. Journal : 1964, 91, p. 27-29.

42°) LENNARD JONES J.E.
Medical aspects of Crohn's disease.
- Proceeding Royalty Society Medicine : 1968, 61, p. 81-83.

43°) LENNARD JONES J.E.
Prognosis after resection ef chronic regional enteritis.
- Gut : 1967, 8, p. 332-336.

44°) LEVRAT M.
Entérites et entéropathies.
- Encyclopédie Médico-chirurgicale : 10^2 -057- G 10.

45°) LICHTENSTEIN H, BODIN F, LIGUORY CL, CAPELLE PH, CONTE M.
A propos de 5 cas de maladie de Crohn traités par la BCG thérapie.
- La Nouvelle Presse Médicale : 1972, n° 3, p. 196.

46°) LOCKART MUMMERY H.E., MORSON B.
Crohn's disease of the large intestine.
- Gut : 1960, n° 1, p. 87-105.

47°) MATHE G.
Démonstration de l'efficacité de l'immunothérapie active dans la leucémie aigüe lymphoblastique humaine.
- Revue Française de clinique et de biologie : 1968, 13, p. 454-459.

48°) MITCHELL D.N.
Agent transmissible from Crohn's disease tissue.
- Lancet 2 : 1970, p. 168-171.

49°) MOSCHOWITZ E., WILENSKY A.G.
Non specific granuloma of the intestine.
- American Journal of Medicine Sc. : 1923, 48, p.166

50°) PAPATESTAS A.E.
Aetiology of Crohn's disease.
- Lancet 2, 1970, p. 571

51°) PARAF J.
Mécanisme d'action des adjuvants de l'immunité.
- Annales de l'Institut Pasteur : 1970, n° 118, p. 419-441.

52°) PARENT K.
Recherches sur le mécanisme pathogénique dans la maladie de Crohn avec des cultures de lymphocytes in vitro.
- Gastroenterology : 1971, n° 61; p. 431-434.

53°) PIMPARKAR B., BOCKUS H.
Nutritional and metabolic study in non specific regional enteritis
- Proceeding Internat. Cong. Gastroenterology Leydin : 1960, p. 227.

54°) RACHET J.
Maladies de l'appareil digestif.
- Editeur : Flammarion, Edition : 1954, p. 419.

55°) REED P.I.
Adrenocortical and pituitary responsivness following long term high dose ACTH and Steroïds treatment of patients with chronic intestinal disease.
- Acata Gastroenterologica Belga : 1964, n° 27, p. 674-682.

56°) RHODES J.
Controlled tiral of Azathioprine in Crohn's disease.
- Lancet 2 : 1971, p. 1273-1276.

57°) ROBERTS G.M.
Corticosteroïds in Crohn's disease.
- Gut : 1968, n° 9. p. 736.

58°) SCHOFIELD P.F.
Natural history and treatment of Crohn's disease.
- American Roy. Coll. Surg. Engl. : 1965, n° 36, p. 258-279.

59°) SHNITKA T.K.
Currents concepts of the pathogenis and pathology of inflammatory diseases of the intestine.
- Canad. Med. Ass. Jour. : 1964, n° 91, p. 7-22.

60°) SPARBERG M.
Long term corticosteroïds treatments for Crohn's disease.
- American Journal of digestive disease : 1966, n° 11, p. 865-880.

61°) STEINFELD J.L.
The mecanismus of Hypoproteinemia in patients with Regional Enteritis.
- American Journal of Medicine : 1960, n° 29, p. 405.

62 °) THAYER W.R.
Crohn's disease.
- Scand. Journ. Gastroent. Summpl. : 1969, n° 6, p. 165-185.

63°) TOULET J.
Rectocolite hémorragique, Maladie de Crohn et Sulpiride.
- Semaine des hôpitaux de Paris : 1970, n° 46, Suppl. p. 41-53.

64°) VARAY A.
Précis de gastroentérologie : 1966, Paris, Masson. p. 464-484.

65°) WATSON D.W.
Inflammatory bowel disease.
- American Journal of digestive disease : 1971, n° 16, p. 679.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

TABLE DES MATIERES

I) Introduction : Historique 1

2) Clinique. Etude de la maladie

- Clinique 3
- Examens complémentaires 5
- Radiologie 7
- Complications 11
- Formes cliniques, évolution 13

3) Anatomopathologie 17

4) Etiologie 19

5) Traitement

- Traitement symptomatique 26
- Traitement antiinfectieux 28
- Traitement antiinflammatoire 29
- Traitement immunosuppresseur 38
- Traitement par la BCG thérapie 40
- Chirurgie 44

6) Observations

- n° 1 47
- n° 2 51
- n° 3 55
- n° 4 57
- n° 5 60
- n° 6 62
- n° 7 65

7) Conclusions 66

8) Bibliographie 70